

THÈSE

978

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

M. Philippe CORMARY

Né le 8 Octobre 1937 à Castres (Tarn)

Présentée et soutenue publiquement le 2 décembre 1968

**A propos de l'essai clinique
d'un Inhibiteur des Mono-Amines-Oxydases,
le Nialamide,
dans le traitement des états dépressifs:
étude des problèmes biochimiques
et thérapeutiques
posés par l'utilisation des I. M. A. O., en général.**

Président : M. L. MICHAUX

Professeur titulaire

*de la chaire de clinique de Neuro-psychiatrie infantile
à la Salpêtrière.*



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554033_0010

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'État)

PAR
M. Philippe CORMARY

Né le 8 Octobre 1937 à Castres (Tarn)

Présentée et soutenue publiquement le 2 décembre 1968

**A propos de l'essai clinique
d'un Inhibiteur des Mono-Amines-Oxydases,
le Nialamide,
dans le traitement des états dépressifs:
étude des problèmes biochimiques
et thérapeutiques
posés par l'utilisation des I. M. A. O., en général.**

Président : M. L. MICHAUX

Professeur titulaire

*de la chaire de clinique de Neuro-psychiatrie infantile
à la Salpêtrière.*

UNIV.
LEEDEN
BIBL.



1er/3/1968

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Alajouanine (T), Bénard (H), Bernard (E), Binet (L),
Bulliard (H), Cathala (J), Chabrol (E), Chailley-Bert (P), Cheymol (J),
Coste (F), Debré (P), Dechaume (M), Calliard (H), Gaudard d'Allaines
(F de), Gennes (L de), Giroud (A), Hazard (R), Heuyer (G), Lacomme
(M), Lamy (M), Laroche (G), Lelong (M), Lévy (Melle J), Lévy-Solal (F),
Lian (C), Maduro (R), Marchal (G), Mathieu (P), Monod (R), Moreau (R),
Moulonguet (P), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D), Piéde-
lièvre (R), Quénu (J), Renard (G), Senèque (J), Strohl (A), Tanon (L),
Turpin (R), Verne (J).

DOYEN Georges BROUET

1er-ASSESEUR Daniel BARGETON

2ème ASSESEUR Jean GOSSET

A - CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

MM

Anatomie	DELMAS (A)
-	HUARD (P)
à titre personnel	CABROL (Ch)
- -	OLIVIER (G)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J)
à titre personnel	NEZELOF (Ch)
- -	ORCEL (L)
Biochimie médicale ;:.....	JAYLE (M.-F.)
- -	DESGREZ (P)
- -	POLONOVSKI (J)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G)
à titre personnel	CARTIER (P)
- -	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel).....	BOURLIERE (F)
- -	HARTMANN (L)

MM

Biophysique médicale	BUGNARD (L)
-	DJOURNO (A)
-	DOGNON (A)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L)
-	GOUGEROT (L)
-	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHE (G)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R)
-	TUCHMANN-DUPLESSIS (I)
à titre personnel	RACADOT (J)
Microbiologie	FASQUELLE (R)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P)
à titre personnel	BARBIER (P)
Parasitologie	LARIVIERE (M)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LOEPER (J)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
-	LECHAT (P)
Physiologie	BARGETON (D)
-	MALMEJAC (J)
-	PARROT (J)
à titre personnel	DEJOURS (P)
Physiologie et biologie appliquées aux sports	SCHERRER (J)

B - CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1e - MEDECINE

MM

Biologie médicale	FAUVERT (R)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive	BOYER (J)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

Médecine légale, droit médical et déontologie...	DEROBFRT (L)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale	BUGE (A)
- -	BRICAIRF (H)
- -	CORNET (A)
- -	HOUSSET (F)
- -	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E)
- -	BOUR (H)
- -	BROCARD (H)
- -	CAROLI (J)
- -	FACQUET (J)
- - ;	LAMBLING (A)
- -	LAUNAY (Cl.)
- -	PAYET (M)
- -	PERRAULT (M)
- -	SIGUIER (F)
- -	WORMS (R)
- -	BOUVIER (J)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P)
Thérapeutique	LAMOTTE (M)
Thérapeutique appliquée	MARCHE (J)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENEGRE (J)
- - (Broussais)	SOULIE (P)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)	DUPERRAT (F)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P)
à titre personnel	BASTIN (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Saint-Anne)	DELAY (J)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P)

Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R)
à titre personnel	LHERMITTE (F)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J)
à titre personnel (hématologie)	ANDRE (R)
- - - - -	BOUSSER (J)
- - - - -	DREYFUS (B)
Cliniques médicales	
Bicêtre	DEPARIS (M)
Broussais	MILLIEZ (P)
Cochin	PEQUIGNOT (H)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Pitié	DREYFUS (G)
Saint-Antoine	BOUDIN (G)
-	CONTE (M)
-	KOURILSKY (R)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANCON (L)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).	LEMAIRE (A)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y)
- - (Pitié)	RAMBERT (P)
- - (Rothschild)	WOLFROMM (R)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J)
à titre personnel	RICHET (G)
- -	CROSNIER (J)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P)
Clinique des maladies des enfants (Enfants- Malades)	MOZZICONACCI (P)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H)
à titre personnel	LESOBRE (R)

Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S)
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G)
à titre personnel	KREIS (B)
- -	MEYER (A)
Clinique de rééducation motrice	GROSSIORD (A)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M)
-	LEFEBVRE (J)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
à titre personnel	FISCHGOLD (P)
- -	TUBIANA (M)
- -	CHERIGIE (E)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	DELBARRE (F)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SEZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M)

2e Chirurgie

Anesthésiologie	VOURC'H (G)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G)
- -	KUSS (R)
- -	N...
à titre personnel	RAMADIEP (J)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ..	REDON (H)
à titre personnel	BREHANT (J)

	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	-	BAUMANN (J.)
Cliniques	Cochin	LEGER (L)
chirurgicales	Hôtel-Dieu	PATEL (J)
	Saint-Antoine	GOSSET (J)
	Salpêtrière	SICARD (A)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard) ..	ROUX (M)	
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais).	POILLEUX (F)	
- - -	(Saint-Louis) ..	DEBEYRE (J)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique		
- - -	(Cochin)	MERLE D'AUBIGNE (R)
- - -	(Foch)	PADOVANI (P)
- - -	(Beaujon)	CAUCHOIX (J)
Clinique traumatologique et orthopédique		
(Raymond-Poincaré)	JUDET (R)	
Bactériologie	LE MINOR (L)	
Biochimie médicale	CARTIER (P)	
	GONNARD (P)	
	NORDMANN (J)	
Chirurgie	CERBONNET (G)	
Hématologie	BESSIS (M)	
	BILSKI-PASQUIER (G)	
Hygiène	BLANCHER (G)	
	CORRE-HURST (Mme L)	
Médecine Légale	CECCALDI (P)	
	HADENGUE (A)	
	FOURNIER (E)	
Médecine générale	AUSSANNAIRE (M)	
Maladies infectieuses	DUPONT (V)	
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G)	
Pédiatrie	ROSSIER (A)	
Physique médicale	COURSAGUET (J)	
	GREMY (F)	
	PELLERIN (P)	

Physiologie	DURAND (J) GIRARD (Fr) HUGELIN (A)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A)
PHARMACOLOGIE	SCHMITT (H)

C - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Pathologie chirurgicale	RUDLER (J) Pr. s. ch.
-------------------------------	-----------------------

E - PROFESSEURS ASSOCIES

Hormonologie	MORICARD (R)
Clinique de chirurgie infantile et ortho- pédique (Enfants Malades)	FEVRE (M)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl.de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUGUIER (J)
Clinique obstétricale (Baudelocque)	LEPAGE (F)
(Saint-Antoine)	MERGER (R)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port Royal)	VARANGOT (J)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....	DAVID (M)
à titre personnel	LEBEAU (J)
Clinique ophtalmonologique (Cochin)	BREGEAT (P)
(Hôtel-Dieu)...	OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....	AUBRY (M)
Clinique stomatologique (Salpêtrière).....	CERNEA (P)

Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P)
- (Necker)	COUVELAIRE (R)

C - PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM

Anatomie	GILLOT (Cl.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D)
Statistique médicale et épidémiologie	SCHWARTZ (D)
Néphrologie	MAXWELL (M)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)
Conseiller administratif	Melle CHAINTREUIL
Conservateur en Chef de la Bibliothèque.	
Conservateur du Musée d'Histoire de la	
Médecine	M. le Docteur HAHN (A)

Conservateurs	Mme FORGET (F) Melles DUMAITRE (P) LAURENT (H), LE NOIR (G)
---------------------	--

Bibliothécaires	Mmes CONTET (J) Melles DUCROZAY (M.-F.) , ROBERGE (D), LE OUANG LINH (G), REUGE (M).
-----------------------	--

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A NOTRE PRFSIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. MICHAUX

qui nous a fait le très grand honneur
d'accepter la présidence de cette thèse

en témoignage de notre déférente admi-
ration.

A MES MAITRES DES HOPITAUX PSYCHIATRIQUES

MONSIEUR LE DOCTEUR LAPENNE
MONSIEUR LE DOCTEUR BOIGE

qui m'ont souvent assisté de
leurs conseils et de leur aide .

A MONSIEUR LE MEDECIN COMMANDANT MARRINACE
Chef du Service de Neuropsychiatrie
de l'Hôpital Militaire de Dijon

A TOUS NOS MAITRES

de la Faculté de REIMS et
de la Faculté de PARIS

en hommage respectueux

A MON EPOUSE

dont la collaboration à la présentation de ce travail m'a été des plus utiles.

A MES PARENTS

En témoignage d'affection.

A PROPOS DE L'ESSAI CLINIQUE D'UN INHIBITEUR
DES MONOAMINES-OXYDASES, LE NIALAMIDE,
DANS LE TRAITEMENT DES ETATS DEPRESSIFS:
ETUDE DES PROBLEMES BIOCHIMIQUES ET THERAPEUTIQUES
POSES PAR L'UTILISATION DES I.M.A.O., EN GENERAL

I N T R O D U C T I O N

L'étude des inhibiteurs des mono-amines-oxydases et de leur action a suscité un nombre de travaux considérables.

La confrontation entre l'apport clinique et l'expérimentation animale n'a donné jusqu'à ce jour que des données fragmentaires. En effet, les responsabilités particulières de l'inhibition de la mono-amine-oxydase vis-à-vis soit des effets antidépresseurs et cardio-vasculaires, soit des incidents et accidents engendrés par cette catégorie de dérivés, ne sont pas encore délimitées.

Les difficultés rencontrées sont de plusieurs ordres :

- pluralité des catégories chimiques auxquelles appartiennent les I.M.A.O.
- catabolismes particuliers.
- différence dans l'action des I.M.A.O. suivant les amines biogènes.
- activités chimiques concordantes ou distinctes et, pour un même composé, variables suivant l'espèce animale.
- hétérogénéité des applications cliniques et diversité des effets secondaires.

Dans ce travail, nous nous sommes efforcés de mettre en lumière les contradictions et les paradoxes entre les applications cliniques et les données pharmacologiques qui n'ont permis que d'émettre des hypothèses sur le mode d'action des I.M.A.O.

RAPPEL PHYSIOLOGIQUE DES PROBLEMES POSES PAR LA PSYCHOPHARMACOLOGIE

Il nous a semblé indispensable de faire un exposé succinct de pharmacodynamie pour essayer de comprendre comment les drogues psychotropes agissent sur les structures nerveuses, et sur certains métabolismes.

Ces considérations, nous permettrons de mieux percevoir les difficultés que posent sur le plan expérimental et clinique l'utilisation de ces produits.

Les substances psychotropes arrivent-elles sans modification préalable au tissu cérébral ? Ont-elles un point d'impact précis et variable, selon les catégories ? Agissent-elles directement ou par l'intermédiaire d'autres médiateurs ? Ont-elles des effets secondaires ? Enfin, leur action est-elle univoque ou varie-t-elle en fonction de la posologie et du mode d'administration ?

Expérimentalement, on a pu démontrer que :

1° - Les substances adrénérgiques agissent par stimulation des systèmes activateurs à un niveau plus bas que les agents cholinérgiques.

2° - Les variations de la composition du sang circulant influencent directement l'activité du système réticulaire expliquant peut-être les différences de réactions à un même agent psychotrope d'un sujet à l'autre.

3° - La stimulation déterminée par les cholinérgiques donne une désynchronisation du tracé électro encéphalographique comme celle induite par les adrénérgiques, ces derniers donnant seul un comportement particulier décrit sous le nom de réaction d'alarme.

4° - De nombreux psychotropes ont un effet opposé selon la posologie utilisée : par exemple, la Résérpine désynchronise le tracé mais a une action synchronisante à doses élevées. Cela explique la difficulté de classement des drogues psychotropes selon les données neurophysiologiques ou pharmacodynamiques.

AMINES BIOGENES

Les catécholamines ont donné lieu depuis de nombreuses années à d'innombrables recherches, et il semble bien que l'étude de leur pharmacologie représente un problème complexe, en perpétuelle évolution. Nous nous contenterons d'en donner ici un aperçu succinct, ne reflétant pas les multiples contradictions des recherches en cours.

Nous esquisserons un schéma selon Axelrod situant la place de la monoamine-oxydase et l'importance de nombreux facteurs nutritionnels intervenant dans ce métabolisme : en particulier, deux acides aminés essentiels (la Phénylalanine et la Méthionine permettant le passage de la Noradrélanine à l'Adrénaline et de nombreux cofacteurs comme le phosphate de Pyridoxal et l'acide nicotinique.

Nous verrons par la suite que nombreux accidents ou incidents cardiovasculaires et cérébraux ne peuvent s'expliquer que par référence aux travaux modernes sur l'histochimie cérébrale, l'étude des processus ioniques au niveau cellulaire et sanguin ; le symposium international sur l'utilisation des psychotropes qui s'est tenu à Naples en mai 1968, n'a fait qu'insister sur les travaux portant sur les actions adrénergiques et dopaminergiques, et anticholinergiques de la plupart des psychotropes et a proposé un schéma du mode d'action des neuroleptiques et des antidépresseurs sur les vésicules intra-neurales des terminaisons nerveuses adrénergiques.

METABOLISME DES CATECHOLAMINES

Adrénaline, Noradrénaline et Dopamine se retrouvent dans différentes régions du cerveau à des concentrations variées.

L'hypothalamus, la substance grise cérébrale et l'aréopostrema ont la plus forte concentration en Noradrénaline, la Dopamine est surtout localisée au niveau des corps striés et des ganglions de la base.

Le rôle physiologique de ces amines comme de certains dérivés: Métadrénaline, Normétadrénaline, est manifestement la stimulation de structures concourant au maintien de la vigilance, de la tension émotionnelle et du tonus affectif.

On peut considérer schématiquement la Noradrénaline comme le médiateur des fonctions hypothalamiques et la Dopamine comme médiateur du système extrapyramidal, toutes deux stimulant la formation réticulée. On est moins sûr du rôle physiologique de l'Adrénaline.

METABOLISME DES CATECHOLAMINES

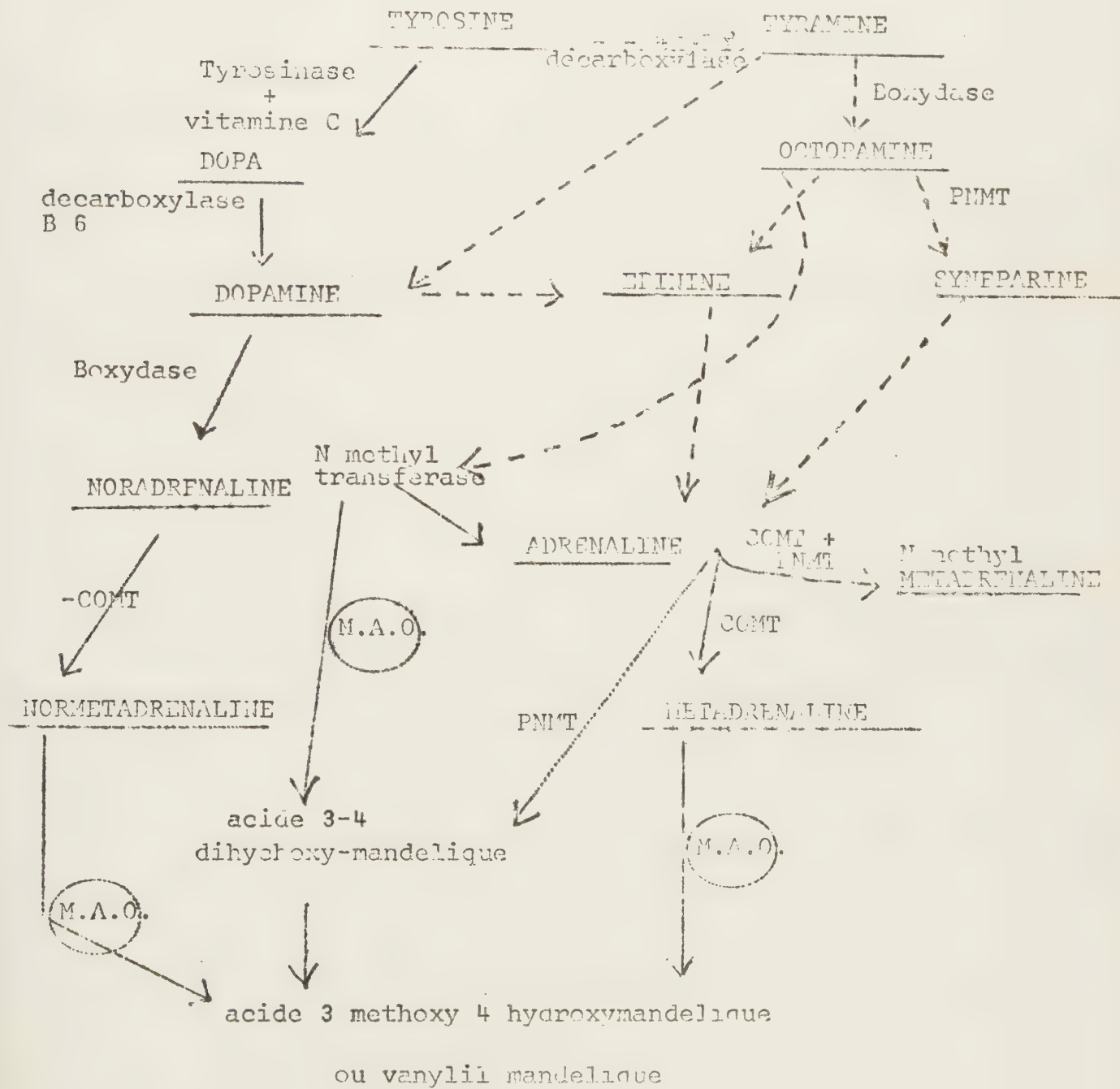
Schéma selon Axelrod

légende { $\cdots \rightarrow$ voie accessoire { PNMT : phenyl n-méthyl transfé-
 $\longrightarrow$ voie directe rase

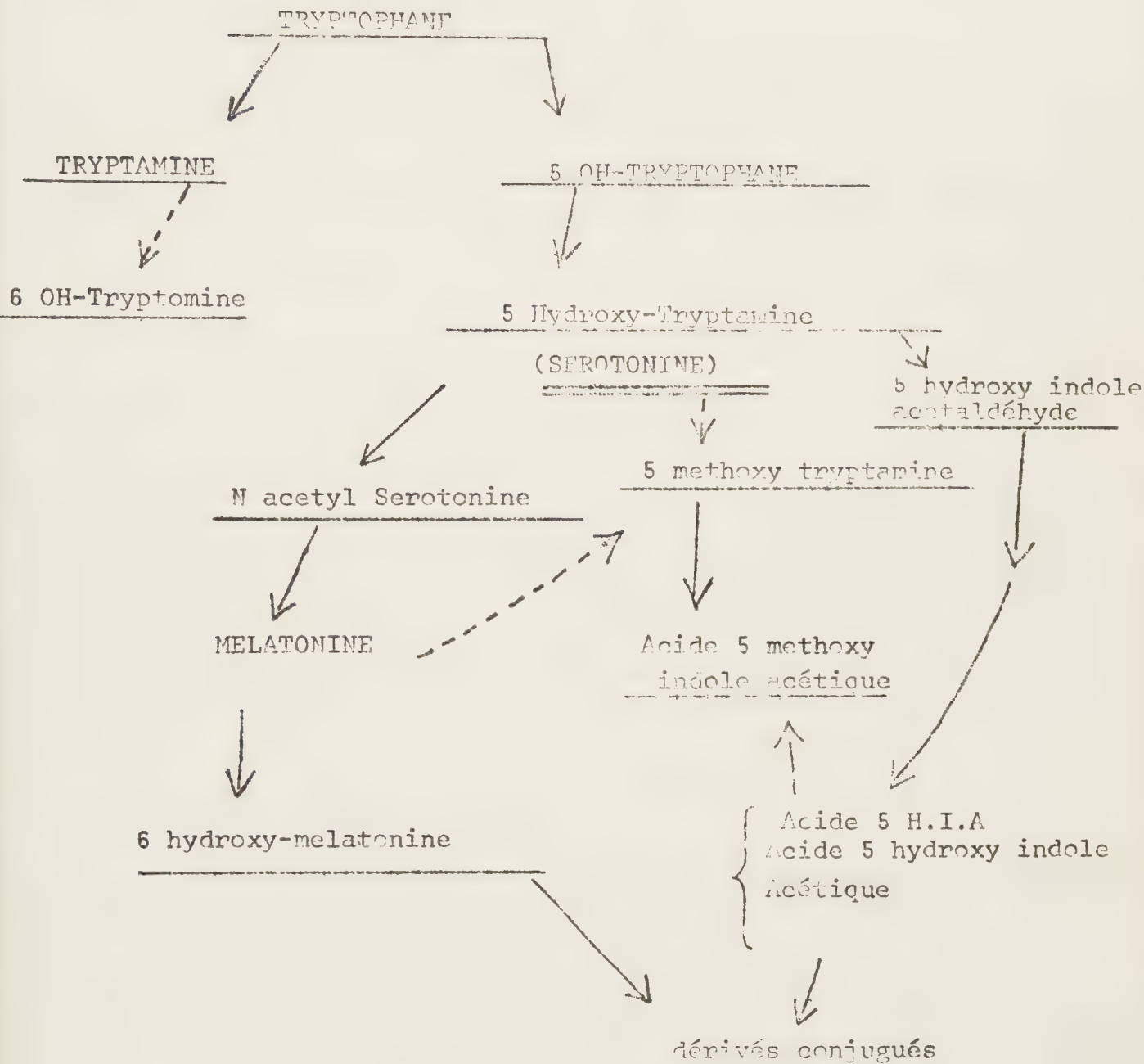
Phenylalanine

$\downarrow$ hydrolase

{ COMT : catechol-o-méthyl
transférase



METABOLISME DE LA SEROTONINE



METABOLISME DE LA SÉROTONINE

Isolée en 1948 par Rapport, Green et Page.

Peu de substances ont fourni autant d'hypothèses physiopathologiques.

La Sérotonine ou 5 hydroxytryptamine se trouve surtout concentrée dans le noyau caudé et le putamen à l'inverse de la Noradrénaline et peu dans le néocortex.

La Mélatonine elle, se trouve surtout dans la glande pinéale.

Le rôle physiologique de la Sérotonine semble être celui d'un médiateur : elle stimulerait les centres parasympathiques sous corticaux, ou inhiberait les centres sympathiques.

Selon Manazi et Hart, elle serait contenu dans les vésicules synaptiques à la terminaison des nerfs, et l'effet principal de la Sérotonine serait de stimuler le système "trophotrope" de Hess, d'où la tendance au sommeil, l'activité parasympathique accrue, l'hypotonie musculaire. Enfin, de nombreuses substances antisérotonine comme les psychodysléptiques ont un noyau indol comme elle. En outre, il faut noter la similitude des enzymes intervenant dans le métabolisme des catécholamines et dans celui de la Sérotonine. Le dosage de l'acide 5 hydroxy-indole acétique urinaire est le reflet du métabolisme de la Sérotonine, comme le dosage de l'acide Vanilyl mandélique l'est pour les Catécholamines.

PSYCHOTROPES ET AMINES BIOGENES

Pletscher a proposé de classer un certain nombre de psychotropes en fonction de leur activité sur les Mono-amines.

1° - Certains diminuent la capacité de stockage des mono-amines, comme la Résépine, donnant alors une élévation de l'excrétion de l'acide 5 H.I.A., par destruction enzymatique des mono-amines ainsi libérées ou produites à partir des précurseurs. Il est possible alors que les troubles extrapyramidaux après absorption de Résépine soient dus à la déminence en Dopamine, habituellement présente dans le système extrapyramidal.

2° - Certains inhibent la synthèse des mono-amines en bloquant la décarboxylation nécessaire pour obtenir Sérotonine et Dopamine, citons : l'alpha-méthyl-dopa et son effet sédatif.

3° - D'autres inhibent la mono-amine-oxydase. Rappelons les effets principaux :

- augmentation des amines endogènes (Sérotonine, Noradrénaline et Dopamine).

- augmentation de la concentration de ces amines après administration de précurseurs, comme la dopa et le 5 Hydroxytryptophane.

- blocage de la Réserpine dont l'action est inhibée et même inversée expliquant en partie l'action anti-dépressive.

4° - D'autres empêcheraient la pénétration intra-cellulaire des monoamines comme la Chlorpromazine et le Chlorprothixène qui empêchent l'action des I.M.A.O., mais aussi la diminution des monoamines provoquées par la Réserpine. Ainsi la Chlorpromazine accélère le métabolisme de l'Adrénaline marquée, diminue le stockage de la Noradrénaline et l'augmentation de son taux sanguin (Axelrod), donnant un résultat rappelant celui de la Réserpine : diminution des monoamines de réserve (sédation) et une action générale de stimulation Parasympathique.

5° - Quelques-uns augmentent la sensibilité de certains récepteurs aux monoamines comme l'Imipramine et l'Amitryptiline qui, bien que sans action sur la I.M.A.O., agissent en prolongeant et accroissant les effets des mono-amines.

ACETYLCHOLINE

Elle est synthétisée dans le tissu cérébral grâce à la Choline acétylase, à partir de la CO-Enzyme A, de la Choline et de radicaux acétiques. Les radicaux acétiques (pyruvates du métabolisme glucidique) supposent un apport d'énergie fournie par l'A.T.P. ainsi que la présence d'ions K^+ , ainsi que la présence de vitamine B₁. Le noyau caudé est riche en Choline Acétylase et en Cholinestérase.

Son rôle de médiateur sur le tronc cérébral est certain, mais on connaît mal sa place exacte dans les processus conditionnant l'activité mentale (rappelons pour mémoire le choc Acétylcholinique utilisé par certains auteurs en sismothérapie). L'anoxie, l'hypoglycémie abaissent le taux d'Acétylcholine cérébrale.

De nombreux psycholeptiques ont une action anticholinergique tandis que les anticholinestérasiques ont une action généralement stimulante souvent dysleptique : par exemple, l'Imipramine a une action anticholinestérasique.

HISTAMINE

Son rôle exact est encore à élucider, et son métabolisme a des points communs avec celui de la Sérotonine: décarboxylation d'un acide aminé, l'histidine puis destruction par une amine-oxydase, l'histaminase.

L'histamine, stockée au niveau de l'hypothalamus et surtout au niveau des fibres sympathiques post-ganglionnaires, aurait effet d'inhibiteur synaptique expliquant l'action épileptogène des anti-histaminiques à fortes doses.

Rappelons le puissant effet antihistaminique de nombreux psycholeptiques : Lévomépromazine, Alimémazine, Halopéridol, Chlorprotixène, d'un antidépresseur ; l'Imipramine et de nombreux tranquillisants (Prométhazine, Hydroxyzine et Diphencloxazine).

AUTRES METABOLISMES

Certains acides aminés interviennent directement dans le fonctionnement cérébral. Le plus connu est : l'acide gamma-amino butyrique synthétisé à partir de l'acide glutamique et de la pyridoxine ; il possède un rôle d'inhibiteur synaptique ; son taux est diminué par la Réserpine expliquant pour certains les effets épileptogènes de cette dernière, ainsi que des carences en Pyridoxine entraînés par l'utilisation de l'Isoniazide et des Hydrazides voisins.

On peut penser que ces nombreuses interférences biochimiques: vitamines B1, PP et B6 acide folique, électrolytes (MG ++, CA ++, K +), acides aminés (Alanine, Tryptophane, Méthionine, Histidine), processus de phosphorylation oxydative, etc... s'exerçant à différents points d'impacts des cellules : (Cytoplasme, noyau, membranes, vésicules synaptiques, mitochondries, etc...), conditionnant l'électrogénèse, le comportement... permettront au fur et à mesure des progrès en biochimie cérébrale de mieux comprendre l'action des psychotropes, les troubles biochimiques des maladies mentales et le fonctionnement du système nerveux central en général.

PLACE DES I.M.A.O. DANS LES THERAPEUTIQUES ANTI-DEPRESSIVES

Suivant la classification du Pr. Delay, les psycho-analeptiques se divisent en trois groupes :

- les noo-analeptiques : stimulants de la vigilance ;
- les thymo-analeptiques : stimulant de l'humeur ;
- et un troisième groupe à effet psycho-analeptique accessoire.

A - Les noo-analeptiques : comprennent surtout les amphétamines dont le mode d'action est proche de celui de l'Adrénaline. Selon Axelrod, elles accroissent la libération des catécholamines stockées sous forme inactive dans les vésicules juxta synaptiques.

Goldstein, a montré l'action inhibitrice des amphétamines sur la Dopamine oxydase (cf. Michaux L. collection médico-chirurgicale de psychiatrie, 904-910).

Enfin, elles ont une action stimulante sur le système réticulaire activateur ascendant.

Les amphétamines ont les effets suivants :

- action stimulante de la motricité ;
- action stimulante de la tension émotionnelle : réaction d'alarme
- action de facilitation de l'apprentissage ;
- action anti-Réserpine (comme certains thymo-analeptiques)
- action antihypnotique
- action freinatrice de l'appétit
- action antagoniste vis-à-vis des effets dépresseurs des phénothiazines, neuroleptiques et des antihistaminiques
- action sympathomimétique surtout cardiovasculaire (tachycardie, hypertension)
- et un effet analeptique respiratoire (bulbaire) et bronchodilatateur éphédrinique.

Sur le plan psychique on note l'hyperactivité, l'euphorie. une possibilité de concentration plus grande, malheureusement ac-

compagnés rapidement de signes neurovégétatifs d'imprégnation :

- hyperthermie, hyperhydrose,
- tachycardie,
- trouble du rythme digital,
- mydriase.

B - Les psycho-analeptiques sont les plus utilisés dans les thérapeutiques antidépressives.

Ils se divisent en deux grands groupes : les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase et les iminodibenzyles.

1°) Les iminodibenzyles ont pour chef de file l'imipramine dont les effets pharmacodynamiques sont dominés par l'action "atropinique" et hypotensive, l'action antagoniste de l'acétylcholine et de l'adrénaline, mais en fait, elle renforcerait l'action de l'adrénaline par sensibilisation de certaines synapses à ce médiateur.

Elle potentialise l'action des barbituriques, elle est antagoniste de la Réserpine car elle élève le taux de la Sérotonine cérébrale abaissée par la Réserpine. Cependant, elle n'a pas d'action inhibitrice sur la mono-amine-oxydase.

Les effets sur l'électroencéphalogramme cérébrale sont complexes : désynchronisation du tracé à faibles doses, épileptorène à grosses doses.

Les effets secondaires sont très variés :

- soit cardiovasculaires tel que hypotension orthostatique, tachycardie ;
- soit atropiniques, donnant dysurie, sécheresse de la bouche, mydriase, rétention d'urine, constipation.
- enfin, neurologiques, paresthésies, crampes, crises comitiales, hyperréflexivité tendineuse.

2°) Les inhibiteurs des mono-amines-oxydases ont une analogie structurale et dérivent du noyau :

- hydrazine : H_2N-NH_2 ou :
 - hydrazide : $R-CO-NH-NH_2$;
- les autres ayant un noyau amine

Tous, sauf un, sont reliés à un noyau phényl.

LES HYDRAZIDES

Sont représentés par :

- L'Iproniazide ou Marsilid ;
- le Nialamide ou Niamide ;
- l'Isocarboxazide ou Marplan ;
- l'Iproclizide (Sursum).

LES HYDRAZINES

Comprennent surtout:

- la Phénelzine (Nardelzine)
- la Mébanazine (Actomol)
- l'Hydrazino-2-Octane (Nimaol)
- la Phéniprazine ou (Catron).

LES AMINES

Avec la Tranylcipromine ou Tylciprine, la Pargyline (Euto-nyl) et l'alpha éthyltryptamine (Monase).

TESTS PHARMACOLOGIQUES UTILISES POUR L'ETUDE DES I.M.A.O.

Citons l'effet hyperthermisant (que nous retrouvons dans les intoxications importantes).

Chez le chat, les phénomènes hallucinatoires rappelant la folie morphinique.

L'antagonisme I.M.A.O. - Réserpine montre qu'après injection d'Iproniazide, les effets sédatifs de la Réserpine font place à une hyperexcitabilité chez le lapin et la souris, le ptosis réserpinique est supprimé, la potentialisation des barbituriques est réduite.

L'effet hypothermisant réserpinique est supprimé, mais pas celui de la Chlorpromazine.

L'abaissement du seuil convulsivant par la Réserpine est annulé.

L'action anti-analgésique réserpinique (antimorphine) est supprimée par les I.M.A.O., qui rétablissent l'action normale des opiacés.

Rappelons que : la Sérotonine comme l'Adrénaline favorisent l'analgésie morphinique.

Parmi les points les plus importants et les plus controversés, car mal connus : les modifications des effets des précurseurs, des amines biogènes en présence d'I.M.A.O. (cf. Lévy Joanne et Michel Ber Estéra).

Par exemple : alors que le 5 OH-Tryptophane potentialise le sommeil, il y a des phénomènes d'excitation chez l'animal en présence d'I.M.A.O.

En principe, le mode d'action des I.M.A.O. est simple.

En fait, nous verrons que sur le plan clinique (en particulier pour les effets secondaires et lors des associations médicamenteuses) la discussion reste ouverte.

Ils bloquent la mono-amine-oxydase, élèvent le taux des catécholamines et celui de la Sérotonine, ce qui explique leurs effets anti-dépresseurs, mais il semble qu'ils possèdent bien d'autres actions pharmacodynamiques.

1°) Un effet adrénolytique qui paraît peu marqué en clinique.

2°) L'Iproniazide possède des effets ganglioplégiques en thérapeutique cardio-vasculaire rappelant ceux d'hypotenseurs comme les sels d'hexaméthonium (pentolinium et Mécamyl-amine) : mydriase, troubles de l'accomodation, tachycardie, vaso-dilatation périphérique et coronarienne, l'hypotension orthostatique, la sèche-resse de la bouche, les troubles intestinaux et vésicaux ; enfin, l'impuissance sexuelle. Mais il n'y a pas de certitude sur cette action. Elle expliquerait, outre la chute tensionnelle paradoxale, l'action analgésique et la potentialisation des drogues déprimant le système nerveux central ; bien qu'il faille tenir compte dans ce dernier cas de l'inhibition des processus hépatiques de détoxication.

3°) Prockop, a étudié l'effet anticonvulsivant des I.M.A.O., ce qui les oppose à la Réserpine.

En effet, il existe probablement des amines (exception faite de la Noradrénaline et de la Sérotonine) à action épiléptogène, libérées par la Réserpine et métabolisées par les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase. Cette constatation très importante ouvre la voie (Michaux L. et Coll) à de nouvelles recherches sur la biochimie de l'Epilepsie.

4°) Surtout, et Pletscher insiste sur ce point, les I.M.A.O. inhiberaient d'autres enzymes telles que la Diaminoxydase, l'oxydase non spécifique des microsomes, les décarboxylases des acides aminés et les diphospho-pyridine nucléotidases.

La Diaminoxydase (travaux de Zeller en 1938) est l'enzyme qui détruit entre autre l'histamine, ce produit de dégradation (identifié par Tabor) et l'acide imidazole-acétique. Il semble, chose importante, que tous les I.M.A.O. ne sont pas inhibiteurs de cette diamine-oxydase. La phénylhydrazine et la Nialamide possèderaient cette action mais non l'iproniazide "in vitro".

Cependant, il existe de nombreuses substances inhibant la Diamine-oxydase dépourvues de toute action dépressive (par exemple, la Thiamine et l'hydrazinophthalazine).

A l'inverse, l'Isoniazide pratiquement inactif sur la monoamine-oxydase, inhibe nettement la Diaminoxydase.

Récemment, on a comparé le catabolisme de l'Histamine à celui des catécholamines, la Méthylation, précédant ici également l'oxydation. L'Isoniazide bloquerait les mécanismes d'oxydation et le métabolite formé en excès : la méthyl-histamine jouerait peut-être un rôle antidépresseur, au même titre que les dérivés méthylés des catécholamines (Saunders).

Problème ardu, si l'on songe à d'autres effets enzymatiques des I.M.A.O., sur la guanimidine-désaminase, la spermine-oxydase, la 5 OH-tryptophane décarboxylase ou la déshydrogénase succinique.

Quant aux métabolismes des catécholamines, on ignore encore quelles sont les amines à action antidépressive.

L'Iproniazide et les I.M.A.O. élèvent les taux de :

- Dopamine
- Tryptamine,
- Tyramine, chez les sujets traités.

Cependant, la potentialisation des effets convulsivants de la Tryptamine ne peut être relié à l'inhibition de la M.A.O.

Même les effets des catécholamines et de la Sérotonine sont à discuter. Par exemple, Fréon montre que l'Iproniazide n'apporte pas de modification dans les taux d'Adrénaline et de Noradrénaline. Bien plus, la perfusion de Noradrénaline, avec administration simultanée d'Iproniazide, objective une baisse plus rapide de son taux.

Rappelons enfin, pour mémoire, les actions antipyridoxine à priori néfaste pour le système nerveux.

COMMENTAIRES SUR L'INTERPRETATION PHARMACOLOGIQUE
DES EFFETS CLINIQUES SPECIFIQUES ET SECONDAIRES
DES INHIBITEURS DE LA MONO-AMINE-OXYDASE

(cf. bibliographie Lévy J. et Estéra Michel Ber).

Comme nous l'avons souligné dans l'introduction, l'apport clinique et l'expérimentation animale des I.M.A.O., n'ont apporté que des données fragmentaires ; les contradictions et les paradoxes entre les applications cliniques et les données pharmacologiques ne permettent que d'émettre des hypothèses sur le mode d'action des I.M.A.O.

METABOLITES RESPONSABLES DE L'ACTIVITE DES I.M.A.O.

L'Iproniazide, la Benzylhydrazine et la Phéniprazine inhibent la M.A.O., par un même mécanisme : elles donnent naissance à un produit volatil par une réaction non enzymatique qui nécessite la présence d'oxygène, et dont la vitesse est accélérée par le CN.K et la thio-urée ; ce produit volatil peut inhiber les M.A.O., hépatique et cérébrale in vitro et in vivo.

Schwartz (1961) a montré avec des homogénéisats de foie de rat, que 50 % de l'Isocarboxazide est décomposé en Benzyl-hydrazine d'action I.M.A.O. plus puissante, et pour Smith et ses collaborateurs (1963) cette réaction serait non enzymatique comme celle aboutissant à la dégradation de l'Iproniazide.

FORMES D'ELIMINATION DE DIVERS I.M.A.O.

Bloom et collaborateurs (1959) retrouvent le Nialamide comme l'Iproniazide dans l'urine du chien en nature 30 à 40 %, le reste sous forme d'acide iso-nicotinique.

Pour la Tranylcipromine, Alleva (1963) chez le rat, montre qu'elle ne se transforme pas en amphétamine et ne subit pas la désamination oxydative malgré la présence d'acide hippurique, et de quatre métabolites non identifiés.

Pour la pargyline, 30 à 90 % sont excrétés dans l'urine ainsi qu'un métabolite non identifié.

En résumé, les hydrazides se décomposent en hydrazines ; les hydrazides se transforment peut-être en un produit volatil non identifié, puissant I.M.A.O. ; les amines sont en partie excrétées en nature.

LA MONO-AMINE-OXYDASE (M.A.O.)

- Blaschko (1937) a montré que la Tyramine oxydase, l'ali-phatique-amine-oxydase et l'Adrénaline oxydase sont identiques.

- Zeller (1941) la dénomme M.A.O. pour la différencier de la diamine oxydase, et la localise surtout dans les mitochondries, et dans les microsomes (de Duve 1960).

Son coenzyme serait la riboflavine

Sa constitution n'est pas connue.

- Yamada (1962), à partir du sang de boeuf, a obtenu un M.A.O. plasmatique à laquelle il attribue deux groupements prosthétiques : un métal, le cuivre, et le pyridoxal-5-phosphate (deux molécules pour une molécule d'enzyme).

- Freen (1964), discute le rôle du cuivre et souligne une similitude entre l'inhibition de la M.A.O. provoquée par les dérivés hydrazines et la décomposition de ceux-ci par les ions cuivriques.

Les différentes qualitatives et quantitatives d'activité de la M.A.O. vis-à-vis de substrats, selon l'organe pour une même espèce, et dans le même organe pour des espèces différentes, ont conduit de nombreux auteurs à suspecter plusieurs M.A.O. : Woosmann (1963) pense à une Sérotonine-oxydase et à une Dopamine-oxydase dans le système nerveux du rat.

Plus récemment, Chodéra et collaborateurs (1964) discutent de la multiplicité des M.A.O. mitochondriales ; d'ailleurs dans une partie de leur fraction soluble, Weissbach (1957, a isolé une désaminase et une aldéhyde-deshydrogénase). La désaminase purifiée a permis d'isoler les aldéhydes correspondants à la Tryptamine, la Sérotonine et la Noradrénaline.

Pour ce qui est de la désamination oxydative (selon Zeller 1963) le processus implique la formation d'un complexe enzyme-substrat. A savoir, deux types de complexes suivant la disposition du substrat sur le centre actif de l'enzyme ; l'un dit eutopique con-

duit à la désamination oxydative du substrat, l'autre dystopique n'implique pas la dégradation du substrat..Cela expliquerait les différences d'activité que la M.A.O. manifeste vis-à-vis des substrats homologues.

INHIBITION DE LA M.A.O.

Deux groupes : les inhibiteurs à longue durée d'action irréversibles que sont les dérivés de l'hydrazide et de l'hydrazine, la Tranylcypromine, la Pargyline, et les inhibiteurs de courte durée d'action réversibles, parmi lequel les dérivés de l'Harmane.

La restauration de la M.A.O. se fait-elle par réactivation de l'enzyme inhibé ou par une synthèse ? Actuellement, il est impossible de répondre à la question.

Enfin, il existe des mécanismes de compétition : inhibiteurs-substrats.

ACTIVITE AU NIVEAU DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL (de la clinique à la pharmacologie).

Chez l'homme les I.M.A.O. donnent une stimulation psychique d'action retardée, et qui ne s'observe que chez les déprimés, à l'inverse des amphétamines.

Chez l'animal, on ne peut mettre en évidence les effets psychanaleptiques qu'en utilisant des effets d'antagonisme ou de synergie entre certaines substances typiques : hypnotiques, barbituriques, sédatifs, neuroleptiques, analgésiques, convulsivants.

ACTIVITE CARDIOVASCULAIRE

L'introduction des I.M.A.O. dans le traitement de l'angine de poitrine, puis dans celui des douleurs ischémiques des membres inférieurs a posé de nombreux problèmes cliniques et pharmacologiques ; en particulier, sur le mode d'action cardio-vasculaire, lié ou non à l'inhibition de la M.A.O., indépendant ou non de leurs effets antidépresseurs (cf. colloque de Lucerne "sur les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase en médecine interne", Chémotherapia, 1962, 4, 68-359).

L'ANALGESIE (Gordonnof et coll. 1962)

Mettent en évidence des effets analgésiques de l'Iproniazide, du Nialamide et de l'Isocarboxazide sur la pulpe dentaire du lapin.

PRESSIION ARTERIELLE

Certains ont pu être préconisé comme médicaments de l'hypertension essentielle et de l'hypertension rénale (Brest et coll. 1963).

Tout le monde connaît d'ailleurs l'action hypotensive des I.M.A.O. dont nous reparlerons au chapitre des incidents et accidents.

Cependant certains dérivés hydrazines administrés par voie intraveineuse à l'animal à doses faibles provoquent une hypertersion: (Boyer 1963), (Timsit 1965).

Théoriquement, l'hypotension observée avec les I.M.A.O. peut avoir des causes diverses : action sympatholytique, blocage de la transmission synaptique, inhibition de libération des cathécholamines, altération de la réponse des muscles lisses des vaisseaux, inhibition des centres vaso-moteurs.

Si pour certains, Gertner, Goldberg, Dacosta, il y a inhibition synaptique au niveau, par exemple des ganglions cervicaux supérieurs et stellaires du chat et du chien, Levine conclut que la dépression ganglionnaire chez le chat n'est pas fonction de l'inhibition de la M.A.O., de même Timsit en 1965. En fait, l'action ganglioplégique des I.M.A.O. serait faible, transitoire, et de toute façon discutable.

Gessa et coll. (1963) ont montré que la Phénelzine et la Pargyline administrées par voie intra-péritonéale, sont susceptibles comme d'ailleurs le Brétylium, de bloquer l'hypertension provoquée, chez le chat surrénalectomisé, par une stimulation de l'extrémité distale du nerf splanchnique, et d'inverser l'hypertension provoquée par le D.M.P.P. (diméthyl I-I phényl-4-pipérazinium).

Pour ces auteurs, les I.M.A.O. provoquent l'hypotension en empêchant la décharge de Noradrénaline à l'extrémité des nerfs sympathiques. (cf. Colloque de Naples mai 1968, sur les drogues psychotropes).

Davey et coll. 1962 n'admettent ni un effet ganglioplégique, ni un effet adrénolytique, et n'excluent pas la possibilité d'une action inhibitrice au niveau des centres vaso-moteurs, ou de

la formation intermédiaire d'un composé ayant les mêmes propriétés que l'Isoprotérénol.

Maxwell et coll. (1962) attribuent l'hypotension à une diminution de la résistance vasculaire périphérique et non à une variation du débit du coeur ou à une inhibition de la mise en liberté de la Noradrénaline.

Hazard et coll. (1963) observent que la Phéniprazine, la Phénelzine, l'Isocarboxazide, chez le chien, par voie intraveineuse, sont capables, soit d'augmenter, soit de diminuer les effets hypertenseurs de l'Adrénaline, de la N.A., et les effets hypotenseurs de l'Isoprénaline et de la dioxy 3.4 éphédrine ; cela se trouve confirmé chez l'homme mais le plus souvent il ne s'agit que d'hypotension orthostatique ou d'accidents hypertensifs paroxystiques (cf. chapitre sur les accidents dus aux I.M.A.O.).

LES VARIATIONS DU DEBIT CORONARIEN

Ont été étudiées par différentes techniques. En particulier, le Nialamide augmente ainsi que d'autres I.M.A.O. le débit coronarien chez le chien (cf. bibliographie sur l'utilisation clinique, Med Prat 1966).

LESIONS MYOCARDIQUES

L'injection de faibles doses d'Isoprotérénol à des animaux donnent des lésions du myocarde.

Pour certains auteurs Zbinden, Chappel, Hsiu-chen, certains I.M.A.O. protègent contre cette nécrose.

Pourtant Strubelt et coll. 1964, n'admettent pas l'assimilation de ces nécroses à l'infarctus et ne confirment pas la protection exercée par l'Iproniazide, la Nialamide, la Phénelzine.

THROMBOSE

Shimamoto (1963) attribue au Nialamide une action protectrice vis-à-vis de la thrombose intra-vasculaire par inhibition de l'agglutination des plaquettes au niveau de l'endothélium vasculaire.

Adam (1962). Le lapin soumis à un régime riche en cholestérol, le Nialamide en début de traitement assure un effet préventif anti-athéromateux pendant un certain temps.

L'EPARGNE D'OXYGENE

Cahn et Hérold (1962) observent que l'Isocarboxazide réduit la consommation d'oxygène du ventricule gauche du chien alors que le Nialamide l'augmente et que l'Iproniazide est sans effet décelable.

ACTIVITES DIVERSES

En relation avec l'effet antalgique :

Citons, l'action sur les polyarthrites (Cecchi 1961), et Simon (1964) : algies d'origines diverses traitées par les I.M.A.O. (Cf. bibliographie : Med Prat Supl. juin 1966).

INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS A L'UTILISATION CLINIQUE DES I.M.A.O.

Les incidents et accidents qui surviennent lors de l'administration soit des I.M.A.O., soit de leurs associations médicamenteuses, ont fait l'objet de nombreux rapports émanant de cliniciens et de toxicologues.

Signalons ceux de Perrault et Solignac (1961), Curry (1963), Gaultier et coll. (1963), Deniker (1963), Perrault et Simon (1964), Goldberg (1964), Boudin et Lauras (1964, 1965), Perks (1964), Hennes-tier (1964), Pluvinage (1965), Sadusk (enquête de la Food and drug administration parlant de 21 cas mortels sur un million cinq cent mille malades traités par la Tranylcypromine. Citons encore, Palmer (1960), Taylor (1963), Mason (1963), Balckwell, Bethune, Dally, etc. (nous ne parlerons pas des répercussions des I.M.A.O. sur la gestation dans cet exposé).

I - EFFETS SECONDAIRES MINEURS-

Ils se produisent avec presque tous les I.M.A.O. avec plus ou moins d'intensité.

Ils consistent en sécheresse de la bouche, céphalées, sensations pseudo vertigineuses, transpiration, insomnie avec augmenta-

tion de l'activité onirique, constipation, difficulté de miction, retard à l'éjaculation, stimulation de l'appétit, augmentation de poids, et parfois paresthésies des extrémités.

Ils disparaissent spontanément et cèdent à la réduction de la posologie.

La sécheresse de la bouche, la difficulté de miction, la constipation peuvent être rattachées à une action ganglioplégique.

L'insomnie et l'augmentation de l'activité onirique sont probablement dues à l'action anti-dépressive.

Sudation, boulimie, prise de poids sont interprétés selon Weiss et collaborateurs (1959) comme consécutives à une hypoglycémie. Selon Révol et Machion (1963), l'isocarboxazide provoque une hyperglycémie de plusieurs heures chez le lapin, et chez l'homme il n'est pas exclu que cette hypoglycémie soit en relation avec une diminution de la décharge des catécholamines et même Wickstrom (Lancet, 1964, 2, 995) signale l'utilisation d'un I.M.A.O. dans le traitement du diabète.

2 - ATTEINTE HEPATIQUE

Le premier cas relaté est celui de Verteuil et Lehman en 1958 (malade traité par l'Iproniazide) ; depuis, l'hépatotoxicité a fait l'objet de nombreuses études de recherches.

Perrault et Solignac 1961 ont relevé 30 ictères sur un total de 8011 traitements à l'Iproniazide avec mortalité de 0,062%, sur le nombre total de personnes traitées.

Griffith et collaborateurs (1962) ont relevé 100 ictères sur 500 000 malades soignés à l'Iproniazide.

Cependant Pletscher en 1959 a suggéré l'activation d'un virus hépatique latent (les aspects microscopiques de l'atteinte hépatique se rapprochent de ceux observés dans l'hépatite virale).

Par ailleurs, on a décrit des améliorations cliniques dans les cas, comportant des hyperammoniémies surtout exogènes, et traités par le Nialamide ou l'Iproniazide.

3 - EFFETS SECONDAIRES CARDIO-VASCULAIRES

Nous retiendrons ici d'une part l'hypotension orthostatique, effet souvent observé avec de nombreux I.M.A.O., et les bouffées hypertensives paradoxales, précédées ou suivies de céphalées sévères, entraînant parfois des accidents plus graves, hémorragies cérébrales, oedème aigu du poumon, etc...

a) L'hypotension orthostatique est variable, elle entraîne des vertiges et parfois un état syncope ; enfin l'apparition d'oedème des membres inférieurs.

Gessa et collaborateurs (1963), Kuntzman (1964) admettent une inhibition de la mise en liberté de Noradrénaline au niveau des fibres post-ganglionnaires.

Quelque soit le mécanisme intime de l'hypotension, celle-ci semble due à défaut de C.A. circulantes et non à un effet sympatholitique puisque la Noradrénaline peut-être efficace lorsque elle est administrée (Goldberg 1964).

b) L'hypertension paroxystique.

Clark (1961), Mac Clure (1962), Balckwell (1963), Lees et collaborateurs 1964, Bertagna, Boudin et Luras (1965), ont rapporté des bouffées hypertensives accompagnées de céphalées, tachycardie, transpiration, photophobie et même d'arythmie ventriculaire, d'oedème pulmonaire et d'hémorragie pulmonaire après traitement à la Tranylcipromine et à la Phénelzine.

Enfin, il y a possibilité d'hémorragie intra-cranienne avec risque de mort ou de séquelles diverses (cf. De Villiers).

On a incriminé une action amphétaminique mais surtout l'hypothèse de l'intervention de la tyramine considérée soit, comme un précurseur de la N.A. et de D.A. soit, comme un mobilisateur de catécholamine. En effet, on a constaté des crises d'hypertension après ingestion de fromage chez les personnes utilisant la Tranylcipromine Blakwell (1963), Davies etc... les mêmes accidents se sont reproduits avec la Pargyline.

Certains auteurs ont suggéré que ces accidents pouvaient avoir pour causes la présence d'amines pressives dans certaines denrées alimentaires tel que des fromages divers, certains vins et bières enfin, dans les fèves et les abats.

Ces amines pressives étant surtout la tyramine, la phényl-éthylamine et la tryptamine.

La tyramine exercerait ses effets par une action indirecte après la mise en liberté de catécholamines (Axelrod, Gordon, Herting).

Pour Varma et collaborateurs (1964) la Tyramine aurait une action directe sur des récepteurs distincts de ceux de la Noradrénaline (récepteurs qui sont bloqués par la Réserpine), qui n'a aucun rapport avec l'inhibition de la M.A.O.

Horwitz (1964) a montré des phénomènes hypertensifs chez des patients prétraités par de la Pargyline et absorbant de la Tyramine, (même expérience sur le chat par Blackwell).

Les fromages contiennent donc une substance hypertensive, qui après action des I.M.A.O., est absorbée par l'intestin et agit sur les récepteurs adrénergiques :

- les effets persistent après administration de Bretylum.

- ils sont supprimés par l'Hydergine et la Cocaïne.

- l'antagonisme avec la Cocaïne exclut une identité avec les catécholamines

- cette substance serait la Tyramine, pourtant la Tranylcypromine est un sympathomimétique compétitif de la Tyramine.

Il semble ici qu'une question d'horaire intervienne, dernière prise médicamenteuse à midi, fromage ingéré le soir, la M.A.O., est encore inhibée alors que les récepteurs sont déjà disponibles pour la Tyramine à la place de la Tranylcypromine.

Pour Nattof (1964), après expérimentation sur le chat, la M.A.O. intestinale joue un rôle important dans l'inactivation de la Tyramine. L'inactivation de cette M.A.O. intestinale expliquerait l'action de la Tyramine.

Cependant, Jeanne Lévy, Baruk et collaborateurs (1964) n'observent pas d'hypertension significative en répétant les expériences chez les souris, rats et singes.

Sur le plan clinique : d'abord, violents battements de vaisseaux du cou perçus par le malade, associés à de la pâleur avec sueurs profuses ou une rougeur congestive du visage ; enfin, apparition de la céphalée pulsatile occipitale et temporale puis généralisée, nausées, vertiges, vomissements, peuvent compléter le tableau.

4 - ATTEINTES NEUROLOGIQUES

Allexander et coll. (1959) signalent des troubles de la vision. Kimross, Wright (1959) observent un scotome vert et du nysgtagmus avec le Catron et Jones des amblyopies.

Palmer, Delay, Deniker (1962) font état de névrite optique rétrobulbaire ; de même que Sourdille, Joseph et Berkman.

Selon Sourdille : après plusieurs semaines de traitement, le premier symptôme est une gêne dans l'appréciation des couleurs. La baisse de l'acuité visuelle avec sensations de brouillard est plus tardive. A ce stade, il existe un scotome central ou coeco-central absolu. L'arrêt des I.M.A.O. s'impose mais, leur action persiste plusieurs semaines.

Le seul traitement adjuvant semble être les vitamines du groupe B en particulier, la Pyridoxine, qui sous forme active (la codé-carboxylase) joue un rôle dans les processus de transamination et de décarboxylation des acides aminés.

La comparaison avec la pathogénie des névrites optiques éthylo-tabagiques ne permet guère d'apporter des hypothèses similaires.

Lorsque l'action des I.M.A.O. sur la substance cérébrale sera moins controversée, les conclusions pourront peut-être s'étendre au tractus optique, dérivé de la vésicule cérébrale antérieure.

Ces rares névrites optiques rétro-bulbaires (six cas) sont réversibles si le diagnostic en est porté précocement.

Manning et collaborateurs (1962) ont pu objectiver des lésions de l'olive bulbaire et du lobe pyriforme après administration de phéni-prazine.

Palmer et Noël refont la même expérience et n'obtiennent pas de lésions avec huit autres I.M.A.O., excepté avec la Phéni-prazine.

Enfin, la littérature a signalé de nombreux accidents par associations médicamenteuses.

Le mécanisme de l'intoxication par l'association I.M.A.O. et Imipramine est encore obscure ; on a proposé plusieurs explications :

- inhibition exercée par l'Imipramine sur la mise en réserve des C.A. par les I.M.A.O.
- augmentation de la toxicité de la yohimbine sous l'influence de l'Imipramine, et des I.M.A.O.
- inhibition de la destruction d'un métabolite de l'imipramine s'accumulant dans l'organisme.

Cela se traduit souvent par un état confusionnel avec signes de souffrance cérébrale (hypertonie, hyper-réflexivité, Babinski bilatéral, hyperthermie).

De nombreux cliniciens et anesthésiologistes ont relaté que l'utilisation de Péthidine (Dolosal) déclenche avec les I.M.A.O. des accidents graves : coma profond avec cyanose, collapsus, apparition d'une hyperthermie terminale.

La combinaison lâche, péthidine plus I.M.A.O., pourrait être détruite par les corticoïdes. De fait, des accidents identiques ont rapidement régressé sous l'influence de l'hémisuccinate d'hydrocortisone intraveineux.

SYMPATHOMIMETIQUES

Les incidents et accidents provoqués par la Métamphétamine chez les malades traités par I.M.A.O. sont probablement dus à l'action sympathomimétique de cette substance, et donnent d'ailleurs des accidents d'hypertension paroxystiques comme celles décrites par la Tyramine. Cela serait variable avec le type d'I.M.A.O. et il y aurait même une compétition entre l'amphétamine et les I.M.A.O. porteurs de la fonction hydrazine.

Mêmes accidents d'hypertension avec l'injection de D.L DOPA. Pletscher (1964), admet qu'avec cette association, l'élévation du taux cérébral en C.A. de réserve entraîne une augmentation du taux des C.A. libres.

Perrault et col., soulignent la potentialisation des effets de l'alcool par les I.M.A.O., par inhibition de certains enzymes hépatiques contribuant à la détoxication, cependant Travis traite avec succès de sévères dépressions mentales chez des alcooliques, avec de l'Iproniazide et ce, sans inconvénient. (Personnellement, nous n'avons noté aucune potentialisation dans notre expérimentation).

Les extraits thyroïdiens associés aux I.M.A.O. à faibles doses semblent sans danger.

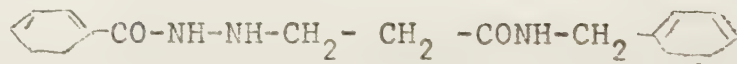
En résumé, s'il n'existe pas d'antidote spécifique, un certain nombre de drogues peuvent être utilisées avec succès contre ces accidents.

UTILISATION DE LA NIALAMIDE PARENTERALE
DANS LE TRAITEMENT DES ETATS DEPRESSIFS REACTIONNELS
OU NEVROTQUES

Dans la gamme des I.M.A.O. utilisés pour leurs propriétés thymo-analeptique, le Nialamide est un produit connu de longue date sous sa forme orale et dont on a pu apprécier la tolérance générale ainsi que la maniabilité dans ses différentes présentations : comprimés à 25 et 100 milligrammes.

FORMULE CHIMIQUE-

C'est une (Bensyl-Carbamoyl-éthyl) hydrazide de l'acide isonicotinique, s'apparentant à l'isoniazide et à l'iproniazide ; il répond à la formule suivante :



Une nouvelle forme parentérale, soit par voie intramusculaire, soit par voie intra-veineuse est utilisée depuis plus de quatre ans.

FORME DE PRESENTATION

Une ampoule de solvant soluté isotonique de chlorure de sodium (10 millilitres).

Un flacon ponctionnable de 0,500 gr. de Nialamide sous forme de chlorhydrate.

De nombreux auteurs ont étudié et codifié les avantages de cette nouvelle présentation. Act, nous fiant à leurs expérimentations, nous avons voulu utiliser ce produit de façon systématique.

A SAVOIR :

- dans sa posologie ;
- dans le choix du mode de pénétration ;
- dans les indications où son utilisation est la plus ef-

ficace d'après la majorité des expérimentateurs tels que :

- les états dépressifs simples,
- les états dépressifs névrotiques réactionnels ou non,
- les réactions dépressives chez les gens âgés.

POSOLOGIE

Nous avons choisi, excepté deux cas, la dose de 500 milligrammes de Nialamide par jour dans le double but de connaître :

- a) si cette dose était suffisante ;
- b) si l'on évitait les inconvénients signalés à doses supérieures, en particulier :

- inversions thymiques,
- états confuso-oniriques,
- enfin les troubles moteurs et les phénomènes neurologiques observés par quelques auteurs.

CHOIX DU MODE DE PENETRATION

Nous aurions voulu utiliser la voie intraveineuse étant donné son prestige psychothérapique, le nursing qu'elle introduit et la rapidité de son action. Cela eut été nous placer dans les conditions... optima d'utilisation du produit, mais nous avons préféré la facilité de la voie intramusculaire qui ne requiert pas un personnel nombreux et permanent, peut-être pratiqué par un personnel non spécialisé et dont l'efficacité et la rapidité nous ont paru probantes.

INDICATIONS

Nous avons volontairement laissé de côté les indications portant sur les psychoses et les états dépressifs psychotiques pour ne nous adresser qu'aux états dépressifs simples, névrotiques et réactionnels, les états dépressifs des personnes âgées, que rencontrent et traitent fréquemment médecin généralistes et spécialistes. Hormis quatre cas : observations n° 8, 15, 16 et 26.

En outre, nous avons cru utile de rappeler le danger de certaines associations ainsi que les inconvénients propres aux antidépresseurs inhibiteurs des mono-amines-oxydases.

Par ailleurs, pour rester dans le cadre de l'utilisation pratique d'un antidépresseur, nous avons utilisé un certain nombre d'associations avec des neuroleptiques, tranquilisants et barbituriques couramment employés, comme :

Lévomépromazine, Chlorpromazine, Propériciazine, Thioridazine, Procalmadiol, Chlordiazépoxyde, Tolboxane, Diazépan, Amobarbital, Vinyl-bital, etc...) et ce, dans l'intention d'apprécier cliniquement les possibilités d'association telles qu'elles sont réalisées avec les antidépresseurs du type imipramine.

Enfin, nous avons associé systématiquement le Chlorhydrate d'Heptaminol pour prévenir les effets cardio-vasculaires et hypotenseurs de cet I.M.A.O.

OBSERVATION N° 1 - D. Patrick, 20 ans, deuxième classe, est hospitalisé à la suite d'une crise excitomotrice survenue au cours d'un exercice de tir.

A l'entrée, il présente : des crises de larmes avec agitation, un semi mutisme, des idées de mort et de suicide, enfin une grosse réaction neuro-végétative associée - Notion d'une déception sentimentale récente.

Le traitement par Lévomépromazine et Chlorpromazine à l'entrée est relayé par la prescription de Nialamide par voie intramusculaire 500 milligrammes le matin pendant trois jours, puis adoption de doses dégressives de Nialamide comprimés de 400 à 100 milligrammes.

Amélioration rapide de la Thymie après six jours de traitement ainsi que de la dystonie neuro-végétative. La sortie est décidée trois semaines après la guérison.

OBSERVATION N° 2 - G..... Françoise, P.F.A.T. de 23 ans, entre pour état dépressif névrotique évoluant depuis un an, date du suicide du père.

La symptomatologie dépressive est aggravée par l'immaturation idéo affective de base. Elle se plaint d'idées de mort continuelles, d'asthénie intense, de frigidité. Perte de l'élan vital associée à des sentiments de culpabilité et d'indignité.

Le traitement comporte pendant quinze jours une injection intramusculaire de 500 milligrammes de Nialamide quotidienne associé à 50 milligrammes de Lévomépromazine le soir.

Dix jours après le début de la thérapeutique, on remarque malgré la persistance des ruminations morbides, la reprise de l'alimentation et d'un certain nombre d'activités comme lecture, tricot... conversations avec l'entourage et les infirmières.

On utilise après la forme parentale des doses dégressives de Nialamide ; la Lévomépromazine est remplacée par du diazépam.

La prise en charge psychothérapique est alors grandement facilitée par le traitement antidépresseur. La thymie se normalise, il n'y a plus d'asthénie, la malade critique ses idées de culpabilité, fait des projets d'avenir, sollicite sa sortie. La reprise du travail a lieu un mois et demi après le début de l'hospitalisation, sans traitement d'entretien.

OBSERVATION N° 3 - F.... Jean, 35 ans, pilote, est traité pour tentative de suicide par absorption de barbituriques.

Il présente un état dépressif névrotique et réactionnel à la suite de nombreux déboires conjugaux et professionnels.

On note dans les antécédents, une enfance malheureuse au sein d'une famille dissociée par la guerre, et par l'éthylisme et les démêlés judiciaires du père.

L'expérience conjugale ne se révèle pas un facteur de maturation pour ce sujet comme pour son épouse.

Personnalité névrotique complexe où dominant psychasthénie, immaturité affective, psycho-rigidité et tendance à la mythomanie.

Traitement par Nialamide intramusculaire 500 milligrammes pendant six jours associé à du Valium, 15 mgc et Eunocet le soir. Rapide régression de l'état dépressif avec reprise de l'élan vital et de l'agressivité : projets d'avenir, idées de revendications. Guérison en trois semaines de l'état dépressif mais peu d'action sur les éléments névrotiques.

OBSERVATION N° 4 - V ... Claude, 19 ans, deuxième classe, hospitalisé pour état dépressif névrotique avec préoccupations hypocondriaques : idées de suicide, sentiment d'inutilité, sensation de tête vide, enfin de nombreux troubles neuro-végétatifs : tremblements, malaises, bouffées de chaleur. Antécédents de crises "névropathiques".

Est traité au Niamide 500 milligrammes le matin, Lévomépromazine 75 milligrammes le soir pendant quatre jours, puis adoption d'une posologie dégressive avec Nialamide en comprimés et remplacement par de l'Amobarbital le soir. Disparition complète en quelques jours de l'état dépressif mais persistance de l'instabilité thymique et caractérielle. Rejoint son régiment à l'issue du traitement.

OBSERVATION N° 5 - B ... Jean, plombier, 21 ans, est vu pour réaction dépressive mineure avec chantage suicidaire. Il s'agit par ailleurs d'un sujet instable et immaturé : il est traité par Nialamide 500 milligrammes et Clhordiaxepoxide 5 milligrammes à dose de trois comprimés par jour. L'amélioration est rapide mais incomplète. Il éprouvera par la suite des difficultés à reprendre son travail et continuera à présenter des troubles du comportement en rapport avec le déséquilibre psychique.

OBSERVATION N° 6 - M ... Jean, 43 ans, consultant pour état dépressif réactionnel à la suite de conflits familiaux et de difficultés financières, il est en instance de divorce.

Il accuse de l'asthénie, de l'insomnie avec perte de l'appétit, irritabilité et anxiété diffuse, s'accompagnant de troubles neuro-végétatifs : boule oesophagienne, précordialgies, tremblements des extrémités distales.

Il est traité par Nialamide 500 milligrammes pendant six jours, relais par Nialamide comprimés, 200 milligrammes associé à 6 comprimés de Procaldiol pendant quinze jours.

L'asthénie, l'insomnie, l'irritabilité, l'anxiété et son cortège somatique régressent rapidement à partir du 8e jour. La normalisation de la thymie se poursuit. Les réactions psycho-affectives aux événements professionnels et conjugaux sont mieux adaptées.

Le sujet poursuit alors un traitement d'entretien pendant un mois avec un comprimé à 100 milligrammes de Nialamide sans incidents particuliers et reprend une activité normale.

OBSERVATION N° 7 - V.... Robert, 19 ans, étudiant, engagé volontaire pour trois ans dans l'armée, il est adressé au service à la suite d'une crise excitoratrice au cours d'une période d'instruction de contrôleur sur aérodrome.

Il se plaint d'asthénie, d'aboulie psychique et motrice ; le comportement est celui d'une personnalité psychasthénique et anxieuse.

Au bout de six jours de traitement par Nialamide 500 milligrammes en injection intramusculaire associée à trois comprimés de Diazépam 5 milligrammes. On note une rapide disparition de l'asthénie, une reprise de l'activité et de l'élan vital, et la sédation de l'anxiété. Cette amélioration de la thymie permet au sujet une critique des éléments rétrogrades.

OBSERVATION N° 8 - J ... Paul, 30 ans, profession libérale. Le sujet vient de se marier récemment. Il consulte pour un état dépressif sévère : il s'agit d'une mélancolie à forme anxieuse.

Il se plaint d'asthénie intense, présente un apragmatisme total ; les sentiments d'incurabilité et de culpabilité sont évoqués par le sujet : il se croit perdu, et très anxieux, imagine toutes les catastrophes possibles, pense à la mort, mais n'objective pas d'idées de suicide bien nettes.

Le traitement immédiat est institué.

Nialamide 500 milligrammes intramusculaire associé à du Lévomépromazine 100 milligrammes pendant 20 jours. Apparition rapide au bout de 4 jours d'une importante baisse de la tension artérielle, avec lipothymies fréquentes, en position debout, imposant une clinoprophylaxie - Cette hypotension s'accompagne d'un oedème blanc, mou, gardant le godet, des membres inférieurs.

Les examens cliniques et biologiques ne montrent cependant aucune anomalie du fonctionnement rénal, cardiaque ou hépatique ; glycémie, urée sanguine, culot urinaire, hématies minutes tests hépatiques, électro-cardiogramme sont normaux.

Parallèlement, l'amélioration de la symptomatologie dépressive est lente à venir, cependant au bout de trois semaines et malgré une hypotension persistante (bien qu'il soit adjoint au traitement deux comprimés de Clhorhydrate d'Heptaminol trois fois par jour), on note la reprise de l'appétit, le début de l'autocritique des idées dépressives - on passe alors - des doses dégressives de Nialamide et de Lévomépromazine puis on abandonne la Lévomépromazine et on poursuit un traitement ambulatoire au Nialamide comprimés, 200 milligrammes par jour, pendant deux mois. Le malade reprend alors progressivement des activités professionnelles à domicile. Trois mois après, le malade qui poursuit un traitement avec un comprimé de Nialamide à 100 milligrammes par jour associé à du Clhorhydrate d'Heptaminol, est capable de fournir une activité professionnelle sociale et mondaine importante - tous les troubles ont disparu, le sujet étonne par son euphorie et la qualité de la guérison après une attente sévère et longue à régresser (six mois de traitement à doses élevées de Nialamide).

N.B. - aucune rechute trois ans après.

OBSERVATION N° 9 - F ... Jean, 60 ans, veuf, instituteur en retraite consulte pour une "Névrose d'angoisse". Il se plaint de mentisme avec insomnie, d'asthénie matinale et de phénomènes somatiques divers : dyspnée, boule oesophagienne, palpitations cardiaques, colite spasmodique. On note le fond d'anxiété permanente aggravé par un veuvage

récent, et de petits signes de claudication cérébrale intermittente, céphalées, baisse de l'attention spontanée, troubles mnésiques discrets portant sur les faits récents.

Traitement : Nialamide intramusculaire 500 milligrammes associé à trois comprimés de Tolboxane par jour. Au bout de six jours passage à la forme Nialamide comprimés (un comprimé à 100 milligrammes) et Tolboxane quatre comprimés par jour.

On note la disparition rapide de l'asthénie et de l'insomnie au bout de huit jours de traitement, la critique de l'anxiété, la diminution des troubles fonctionnels. Un mois après, bonne stabilisation de la guérison.

OBSERVATION N° 10 - V... Antoine, 37 ans, adjudant, hospitalisé à plusieurs reprises pour état dépressif névrotique. Les précédents traitements par des neuroleptiques et des antidépresseurs divers, ont donné de bons résultats mais suivis de rechutes rapides.

La personnalité est celle d'un psychasthénique avec une note égocentrique et une rigidité de caractère nette. Ce malade, séparé de sa femme, est incapable de s'adapter aussi bien sur le plan militaire que conjugal. Dans le service: il présente un habitus dépressif évident ; le sujet est aboulique, inerte, indécis, et exprimé de "vagues" idées de préjudice et de persécution.

Il est alors traité par Nialamide intramusculaire 500 milligrammes par jour et Lévomépromazine trois comprimés à 25 milligrammes ; par la suite on relaie par le Nialamide en comprimés à doses dégressives, toujours associé à la Lévomépromazine (25 milligrammes) à laquelle est adjointe trente gouttes de Propériciazine.

Le traitement est bien toléré en particulier sur le plan tensionnel le sujet absorbe à titre préventif 3 comprimés par jour de Clhorhydrate d'Heptaminol. Après trois semaines de soins, l'amélioration est certaine ; elle est cependant difficilement reconnue par le sujet dont l'attitude égocentrique de principe et le désir d'obtention d'un congé de longue durée laisse présager la possibilité d'une rechute.

OBSERVATION N° 11 - H ... Jean, célibataire 25 ans, ingénieur, incorporé dans l'armée depuis 3 mois - il est hospitalisé pour état dépressif névrotique ; il se plaint d'asthénie matinale, de sommeil irrégulier, de baisse du rendement intellectuel, de lenteur de l'idéation - L'annonce concomitante d'une rupture "sur le plan sentimental" aggrave le tableau dépressif.

Traitement : Nialamide intramusculaire 500 milligrammes associé à la Lévomépromazine, 50 milligrammes et au Diazépam 15 mil-

ligrammes, pendant quinze jours, puis passage à des doses dégressives de Nialamide comprimés pendant quarante cinq jours. On remarque une franche amélioration au bout de quinze jours des éléments proprement dépressifs ainsi que de la structure obsessionnelle, et au bout de deux mois, le sujet retourne à son régiment ; pas de rechute un an après.

OBSERVATION N° 12 - M ... Guy, 34 ans, marié, quatre enfants, sergent chef de carrière, arrive en état comateux.

Tentative de suicide par absorption de Mecloqualone.

Il s'agit d'un état dépressif réactionnel et névrotique chez un sujet ancien amibien, paludéen, avec dans les antécédents, un an de captivité en Indochine - le sujet, d'abord traité pour son intoxication médicamenteuse, s'enferme dans une attitude de bouderie morose et reste apragmatique.

L'utilisation conjointe d'une narcose médicamenteuse associée à un choc amphétaménique permet de découvrir une détresse morale intense avec sentiment d'indignité et de culpabilité.

Dans la biographie du sujet, on remarque la "faiblesse de caractère", l'inconsistance de la personnalité, l'immaturité du comportement, le tout étant aggravé par la psychorigidité d'une épouse autoritaire et castratrice, ne se gênant pas pour le rabrouer et le mépriser.

Il est d'abord traité par la Lévomépromazine 150 milligrammes pendant deux jours, puis adjonction du Nialamide intramusculaire 500 milligrammes pendant six jours - Adoption d'une posologie dégressive des deux produits par la suite.

Le résultat est excellent - le sujet peut sortir au bout de trois semaines et se considère comme "guéri".

OBSERVATION N° 13 - F ... Jacques, Sergent-Chef âgé de 30 ans, marié, un enfant, a été hospitalisé à plusieurs reprises dans le service pour déséquilibre psychique et réactions dépressives : il s'agit d'une personnalité névrotique complexe avec entrecroisement d'éléments hystériques, une homosexualité latente, une instabilité psychique et motrice habituelle, et des phénomènes d'obsessions, impulsions se traduisant par de l'exhibitionisme - il présente à son entrée dans le service une réaction dépressive sévère à la suite d'une affaire "de mœurs", les sentiments d'indignité et de culpabilité, les idées de suicide sont au premier plan.

Le traitement comporte alors un gramme de Nialamide par voie intramusculaire 500 milligrammes matin et soir, tous les deux jours. Le malade reçoit huit injections.

Malgré la posologie élevée, on ne note pas de phénomènes hypotenseurs ou hypertensifs, ni de phénomènes excitomoteurs secondaires, ni d'inversion thymique brutale, par la suite adoption d'une posologie dégressive de Nialamide associé à six comprimés de Méprobamate - Guérison rapide et persistante permettant une prise en charge psychothérapique du malade.

OBSERVATION N° 14 - T ... Mohamed, 34 ans, marié, trois enfants, sergent chef de carrière est vu pour état dépressif réactionnel avec éthylisme de compensation.

Séparé de sa femme par les événements d'Algérie, il ne peut, malgré de nombreuses démarches, arriver à la faire venir en France. Triste, fatigué, il ne s'intéresse plus à son travail, inappétent, insomniaque, il rumine des idées de mort et de suicide.

Traité par Nialamide intramusculaire 500 milligrammes et Lévomépromazine 100 milligrammes pendant huit jours. On remarque une amélioration rapide avec critique des habitudes éthyliques et des troubles dépressifs. Par la suite, le malade accepte une cure de désintoxication et sort guéri au bout d'un mois de traitement.

OBSERVATION N° 15 - P ... Jean Michel, 23 ans, étudiant, déjà hospitalisé à cinq reprises en deux mois, entre dans le service pour bouffée délirante polymorphe à tonalité mélancolique prédominante avec nombreux thèmes d'auto-accusation et de persécution + l'anxiété et l'agitation impose d'abord un traitement par des neuroleptiques auxquels on adjoint six jours après 500 milligrammes de Nialamide intramusculaire - La sédation de l'anxiété, la disparition des thèmes délirants, des propos plus cohérents et adaptés, la normalisation thymique sont obtenus en deux semaines.

La diminution des doses de Nialamide est alors décidée pour éviter la possibilité d'une inversion de l'humeur.

Le malade stabilisé, peut sortir un mois après.

Le pronostic reste aléatoire devant les éléments prépsychotiques de la personnalité.

OBSERVATION N° 16 - Th ... Edouard, 33 ans, célibataire, profession : comptable. Il présente à la suite d'une accusation pour détournement de fonds, non motivée, un état dépressif de structure mélancolique.

En proie à la douleur morale, il se voit trahi, persécuté volontairement, en prison, victime d'un complot occulte et de machinations ténébreuses pour ternir son honneur... etc.

Traitement : il reçoit 500 milligrammes de Nialamide intramusculaire associé à vingt gouttes de Propéridiazine pendant six jours ; adoption de doses dégressives de Nialamide comprimés par la suite, on obtient une sédation rapide des phénomènes anxieux et des idées délirantes à thèmes de préjudice et de persécution.

Trois semaines après le sujet critique son accès mélancolique et envisage sa sortie prochaine, ainsi que la reprise de son activité - la guérison est obtenue après deux de mois de traitement - On remarque une tendance à l'hypotension orthostatique avec baisse des chiffres de la maxima et de la minima sans pincement de la différentielle facilement corrigée par le Chlorhydrate d'Heptominol à la dose de quatre comprimés par jour répartie dans le nycthémère/

OBSERVATION N° 17 - P Bernard, 42,ans, marié, profession : gendarme. Il est hospitalisé pour état dépressif réactionnel à des difficultés professionnelles diverses.

La mauvaise entente avec son supérieur hiérarchique, la personnalité psychorigide et anxieuse du sujet ont fini par déclencher des troubles somatiques et psychiques tel que asthénie, insomnie, irritabilité, précordialgies, ruminations morbides et idées de suicide, avec début de passage à l'acte.

Traité par Nialamide intramusculaire à la dose de un gramme tous les deux jours (soit quatre grammes en huit jours), avec passage par la suite à la forme comprimés en quantité dégressive.

Reprise rapide de l'appétit et du sommeil, puis de l'activité intellectuelle et physique avec critique des idées noires et du pessimisme, diminution des phénomènes somato-psychiques de l'anxiété, en huit jours de traitement - Guérison clinique en quinze jours sans inversion thymique.

OBSERVATION N° 18 - F ... Lucien, 20 ans, deuxième classe, entre pour état dépressif réactionnel.

Il accuse une asthénie physique et psychique intense, avec anxiété diffuse et impossibilité de se concentrer ou d'effectuer un

travail intellectuel - il s'agit d'un sujet timide et idéaliste passablement immaturé sur le plan affectif - On ne note pas d'antécédents particuliers dans sa biographie.

Il reçoit six injections de Nialamide 500 milligrammes (une par jour) associé à de la Thioridazine comprimés 100 milligrammes.

Guérison rapide et de qualité au bout de huit jours.

Le traitement est poursuivi à faibles doses pendant un mois - Pas de rechute six mois après.

OBSERVATION N° 19 - L ... Marcel, 33 ans, marié, un enfant, militaire de carrière déjà hospitalisé à de nombreuses reprises pour état dépressif réactionnel - il s'agit d'un état psycho-névrotique complexe intriquant des conduites phobiques à une tendance aux idées délirantes de préjudice et de persécution de mécanisme interprétatif - ce qui entraîne des difficultés professionnelles - impossibilité de travailler dans une pièce seul, impression d'être regardé comme s'il était coupable, que l'on parle de lui, etc... d'où l'apragmatisme et la réaction hyposthénique habituelle.

Il reçoit du Nialamide (injection intramusculaire de 500 milligrammes) pendant six jours, associé à de la Lévomépromazine 75 milligrammes, puis à du Clhordiazépoxide six comprimés.

Notons des douleurs de la face externe des fesses et des cuisses au moment du traitement par voie intramusculaire qui disparaîtront après transformation du traitement et passage à la forme "per os" de Nialamide.

Après dix jours de traitement, le malade se détend, sort de son apragmatisme, dort mieux, accepte de rester seul dans sa chambre, s'intéresse à nouveau à son avenir et son foyer.

Il sort après deux mois de traitement et son état est considéré comme amélioré et stabilisé.

OBSERVATION N° 20 - K ... Marcel, 30 ans, adjudant, est traité pour syndrome "psychasthénique" évoluant depuis plusieurs années par différentes thérapeutiques médicamenteuses : Prochlorpémazine, Lévomépromazine, Diazépam et Imipramine.

Lors de son entrée, le sujet présente un apragmatisme total mène une vie "végétative" avec clinomanie.

Il se plaint de céphalées occipitales, de troubles du sommeil et d'inhibition sexuelle. Un traitement par voie parentérale de Nialamide 500 milligrammes ne donne, trois semaines après, qu'un résultat médiocre.

L'échec est attribué à la Symptomatologie plus hystéro-hypocondriaque que dépressive et à l'ancienneté de la structuration névrotique.

Il y a cependant reprise d'une certaine activité psychique et motrice avec atténuation des plaintes exprimées par le malade.

OBSERVATION N° 21 - Mme C ... Micholine, 45 ans, mariée, employée civile de l'Administration des Armées, consulte pour névrose d'angoisse survenue sur un terrain anxieux constitutionnel.

Elle n'ose plus sortir de chez elle, se croyant menacée continuellement et sans possibilité de préciser ce qui l'inquiète - Sans aller jusqu'à des réactions plus graves, telles que terreur panique, raptus anxieux, le caractère pénible du vécu et l'autocritique qu'elle fait de son état entraînent une réaction dépressive avec asthénie, insomnie, craintes continues, pessimisme, restriction des activités et des sorties.

Elle est alors hospitalisée et traitée au Nialamide intramusculaire 500 milligrammes pendant huit jours associé à du Tolboxane, six comprimés par jour.

Adoption d'une posologie dégressive de Nialamide sous forme comprimés par la suite. La thérapeutique donne vers le quatorzième jour une amélioration nette portant sur la hormé ; la coenothymie est normalisée, la détente anxieuse s'effectue rapidement ainsi que la reprise de l'activité psychique et motrice.

Elle reprend un mois après une activité socio-professionnelle normale et poursuit un traitement d'entretien pendant deux mois.

OBSERVATION N° 22 - M. B ... Henri, 61 ans, retraité, consulte pour état dépressif simple.

Il se plaint d'asthénie physique et psychique, de fatigabilité rapide, de vagues idées de suicide et d'incurabilité.

On note une discrète hypertension artérielle (17 de maxima, 9 pour le minima).

Il n'y a pas d'autres antécédents médicaux - hormis des signes d'athérosclérose discrets.

Traité par Nialamide intramusculaire 500 milligrammes par jour (six injections en tout) puis par Nialamide "per os" en doses dégressives depuis 300 milligrammes - On associe une injection intra-musculaire par semaine de Undécylate de 19-norandrosténolone.

La disparition rapide des éléments asthéniques avec reprise des occupations : lecture, promenade, bricolage, etc... est obtenue au bout de quinze jours - la guérison survient après un mois de traitement - il faut cependant noter une baisse discrète de la tension artérielle après quelques jours de traitement corrigée par adjonction de trois comprimés de Clhorhydrate d'Heptaminol.

OBSERVATION N° 23 - Mlle C ... Jeanne, 56 ans, célibataire, consulte pour fatigabilité extrême, algies diverses, soucis nombreux.

Depuis trois mois, elle se plaint de n'avoir plus goût à rien, ne lit plus, ne s'occupe plus de son ménage et passe une grande partie de son existence au lit - il s'agit d'un état dépressif névrotique où les préoccupations hypocondriaques sont au premier plan.

Pendant huit jours, elle est traitée par une injection intramusculaire quotidienne de Nialamide 500 milligrammes associé à quatre comprimés de Procalmadiol.

Utilisation par la suite du Nialamide comprimés 200 milligrammes pendant un mois - L'amélioration est lente à venir, mais on remarque cependant la rapide disparition des algies, et des idées noires - Le résultat peut être considéré comme moyen - Le mode de vie solitaire, l'égoïsme et la structure hypocondriaque de la personnalité restent pratiquement inchangés.

OBSERVATION N° 24 - P... Louis, 35 ans, célibataire, employé de commerce est hospitalisé pour état dépressif névrotique.

Depuis quelques temps, il n'arrive plus à organiser son travail, se plaint de son improductivité, de perte de mémoire, d'asthénie matinale ; il hésite continuellement à résoudre de menus détails.

On note dans les antécédents la manie de l'ordre et du rangement, le mentisme lors de l'endormissement.

Il ressent un sentiment d'incomplétude et d'infériorité, doute de ses possibilités, se sent assailli de scrupules incessants et ce, pour des futilités révélant la structure obsessionnelle de la personnalité sans que l'on puisse parler de névrose caractérisée mais plutôt de syndrome psychasthénique.

Le traitement comporte du Nialamide par voie intramusculaire, 500 milligrammes par jour pendant huit jours, puis adoption de la forme comprimés à doses dégressives associé à un comprimé de Vinyl-Cital le soir.

Après quinze jours de traitement, on note la disparition de l'asthénie physique et psychique.

Le malade trouve les injections douloureuses, mais reconnaît volontiers le bénéfice de la thérapeutique.

La guérison rapide porte surtout sur les éléments dépressifs et l'activité psychomotrice et, malgré la persistance évidente du fond mental obsessionnel, la reprise du travail peut s'effectuer un mois après.

OBSERVATION N° 25 - G ... Albert, 69 ans, marié, retraité depuis 2 ans est adressé au service pour syndrome dépressif.

Depuis trois ou quatre mois, il se plaint d'asthénie, d'anxiété diffuse, de perte de l'élan vital, de douleurs des membres inférieurs et présente un tableau asthénodépressif chez un sujet athéroscléreux de 69 ans.

Il s'agit en outre d'un malade présentant une cardiopathie rhumatismale traitée depuis 1946 et qui présente actuellement une insuffisance aortique avec hyposystolie et hypotension, nécessitant un traitement continu vasopresseur. Une injection intramusculaire de Nialamide 500 milligrammes est mal supportée et entraîne une hypotension avec maximale inférieure à huit.

Le Nialamide est alors utilisé "per os" à la dose de 100 milligrammes puis de 200 milligrammes, associé à de la Lévomépromazine 25 milligrammes, trois comprimés de Sureptil et trois comprimés de Chlorhydrate d'Heptaminol pour corriger les phénomènes hypotenseurs et cardiopathiques.

Le traitement poursuivi pendant un mois et demi entraîne au début une diminution légère de la tension artérielle qui s'établit

aux alentours de 11 de maxima et 6 de minima, avec pouls à 85 - par la suite, la tension artérielle se relève et oscille en position orthostatique ou en position couchée entre 12 et 14 de maxima et 6 ou 8 de minima, sans autre accident notable.

L'amélioration sur le plan psychique reste faible, mais le malade s'occupe cependant à de menus travaux dans le pavillon et paraît moins soucieux et plus actif malgré la persistance des plaintes de nature hypocondriaque.

Il peut cependant sortir au bout de deux mois avec le même traitement parfaitement toléré par la suite.

L'association Nialamide, Heptamyl ne déclenche aucun accident tensionnel.

OBSERVATION N° 26 - P . . . Justin est hospitalisé pour la septième fois dans le service pour confusion mentale.- 57 ans.

Il s'agit d'un malade déjà traité pour psychose maniaco-dépressive et poursuivant depuis longtemps un traitement à base de Nialamide : 300 milligrammes par jour.

Très rapidement se déclare un délire aigu hyperazotémique de Courtois et Marchand avec déshydratation et hypotonie plasmatique tachycardie à 160, tendance au collapsus.

Par ailleurs, le sujet est diabétique, obèse, hypertendu, athéroscléreux et présente des signes d'insuffisance coronarienne nécessitant la prise régulière de Périrtrate.

La réhydratation avec correction des troubles métaboliques est entreprise d'urgence ; on pratique une mise en hibernation par neuroleptisation à fortes doses, connaissant les antécédents de traitement au Nialamide, de troubles coronariens, etc.. tous les vasopresseurs sont proscrits mais nous associons six ampoules d'Heptamyl par jour pendant une semaine et ce, dans les perfusions intra veineuses. Non seulement nous ne notons aucun incident cardio-vasculaire avec cette prescription d'Heptamyl mais malgré l'aggravation des autres signes cliniques, la tension artérielle se maintient à (14-8) et la tachycardie se régularise aux environs de 90 pulsations minute.

Le recours le huitième jour à une sismothérapie permet de juguler rapidement et favorablement cet état gravissime.

Le malade peut sortir au bout de trois semaines parfaitement stabilisé. Une fois encore, des doses non négligeables d'Heptamyl ont été utilisées après prescription d'un I.M.A.O., sans incident cardio-vasculaire ou tensionnel.

OBSERVATION N° 27 - Ch... Louis, 62 ans, est adressé pour état dépressif avec troubles cardio-vasculaires associés.

En effet, il présente une hypertension modérée et des troubles du rythme avec ischémie sous-épicardique latérale à l'électrocardiogramme. Traité pendant un mois avec succès par Nialamide intramusculaire, 250 milligrammes par jour, l'apparition de phénomènes d'hypotension nous fait associer 6 comprimés de chlorhydrate d'heptaminol par 24 heures répartis en trois prises.

Malgré l'existence d'une hypertension préexistante et de signes d'insuffisance coronarienne, nous notons aucun incident.

Le malade plusieurs mois après, revu en consultation se porte très bien.

OBSERVATION N° 28 - S... Lucien, 68 ans, retraité, est traité depuis 1965 pour névrose hypocondriaque avec réactions dépressives périodiques. A l'occasion d'une rechute, il est prescrit du Nialamide, un comprimé à 100 milligrammes associé à du Nozinan.

Il présente une hypertension avec athérosclérose et troubles coronariens. L'apparition de manifestations lipothymiques en position debout nous amène à associer de l'Heptamyl.

Aucun trouble notable au bout de deux mois de traitement.

Rapide amélioration de la symptomatologie dépressive.

ANALYSE DES RESULTATS

A) TOLERANCE DU PRODUIT -

a) Locale :

Nous n'avons noté aucun phénomène d'intolérance locale. Dans trois cas, les malades ont accusé l'injection intra musculaire d'être très douloureuse mais leur pusillanimité permet d'infirmier ces allégations.

b) Générale :

Le choix du terrain ne nous a pas semblé aussi impérieux qu'avec beaucoup d'autres I.M.A.O. ; en particulier, l'état cardiovasculaire, rénal, ou hépatique, déficients dans un certain nombre de cas, notamment : chez des sujets âgés ou des éthyliques, ne nous a pas paru présenter de contre indications formelles.

Nous avons pratiqué des examens cliniques et biologiques courants avant et après traitement :

Numération globulaire et formule blanche, vitesse de sédimentation, recherche du glucose et de l'albumine dans les urines, compte d'Addis, tests hépatiques, pourcentage de prothrombine, bilirubinémie (dont l'augmentation doit être surveillée au cours du traitement prolongé au-delà de six mois).

Nous n'avons pas remarqué de modifications appréciables au cours de ces différents examens.

En particulier, nous n'avons pas noté de perturbations hépatiques de leucopénie ou d'éosinophilie comme certains auteurs, avec d'autres I.M.A.O.

Nous avons observé seulement trois cas d'hypotension orthostatique sérieux qui ont été facilement corrigés par l'augmentation de la dose de Chlorhydrate d'Heptaminol.

En effet, ayant remarqué l'apparition de phénomènes lipothymiques avec baisse discrète de la tension artérielle au lever, ou en position debout, nous avons régulièrement associé un à deux comprimés de Chlorhydrate d'Heptaminol matin et midi à la prescription de Nialamide.

Nous n'avons pas constaté avec cette association de manifestations hypertensives comme il a pu être décrit avec d'autres produits vaso-presseurs, malgré la posologie élevée de Nialamide, et l'adjonction du correcteur pendant de nombreux mois (cf. observations n° 8, 16, 25, 26, 27, 28).

Pour la plupart des sujets, malgré des doses élevées de Nialamide, les phénomènes d'hypotension artérielle avec cette association se sont révélés discrets.

(La pression artérielle systolique était pendant le traitement comprise entre 13 et 10 pour la majorité des malades, la pression diastolique entre 8 et 6).

La tension artérielle était prise matin et soir ainsi que la température rectale pendant la durée de l'hospitalisation.

A ce sujet, il est important de noter que dans trois cas, où nous avons noté une hypotension artérielle importante, l'adjonction d'une dose de Lévomépromazine de cent milligrammes a certainement aggravé celle-ci.

Il convient, toutefois, de remarquer la rareté de semblables inconvénients, car de nombreux sujets ont toléré des doses supérieures ou légèrement inférieures de Lévomépromazine associés au Nialamide, sans inconvénients notables sur le plan tensionnel.

Nous avons noté dans quelques cas des réactions secondaires fréquemment retrouvées avec la plupart des psychotropes tel que l'insomnie (combattue par l'adjonction de barbituriques ou de Lévomépromazine), de la constipation les premiers jours, de petites paresthésies, en particulier des membres inférieurs, des mictions impérieuses ou des difficultés de miction, surtout chez les sujets âgés.

Enfin, de petits troubles excito-moteurs ne sont pas rares : impatiences musculaires, anxiété et irritabilité en particulier, le matin. Nous n'avons jamais relevé de phénomènes parétiques des extrémités.

Il ne s'agit là, que d'inconvénients minimes ne nécessitant pas d'interruption du produit.

A la dose de 500 milligrammes par jour, nous n'avons pas observé les incidents décrits par certains auteurs utilisant des dosages plus élevés :

Nous n'avons jamais eu comme avec les dérivés de l'Imino-dibenzyle d'inversion thymique et d'épisodes confusionnels.

B) ACTION THERAPEUTIQUE -

Nous avons, dans un but de simplification, classé les résultats en bons, moyens, mauvais ou nuls, et sous cinq rubriques :

- Etat dépressif réactionnel, observation n° 1, 5, 6, 12, 14, 17, 18, 22
- Etat dépressif névrotique, observations n° 2, 3, 4, 7, 9, 10, 11, 13, 19, 20, 21, 23, 24, 25, 27, 28
- Mélancolie : observations n° 8, 16 et 26
- Etat dépressif symptomatique d'une psychose : observation n° 15.
- Etats dépressifs réactionnels : 8 cas.
 - six cas : bons résultats.
 - deux cas : résultats moyens.
- Etats dépressifs névrotiques : 16 cas.
 - huit cas : bons résultats.
 - six cas : résultats moyens.
 - deux cas : résultats médiocres.
- Etat dépressif symptomatique d'une psychose : un cas.
 - un cas : résultat moyen
- Mélancolie : trois cas
 - trois cas : trois bons résultats.

Une telle proportion de succès, s'explique par le choix des sujets présentant pour la plupart les composants dépressifs sur lequel le Nialamide semble plus efficace, d'après les remarques des précédents expérimentateurs, comme l'asthénie physique et psychique, l'indifférence, l'insomnie et les réactions dépressives des névroses ou des structures psychasthéniques.

Néanmoins, lorsque la symptomatologie névrotique est prédominante, le traitement se révèle moins actif.

Les résultats sont bons dans les névroses d'angoisse et les névroses obsessionnelles.

Les associations avec les tranquillisants ou les neuroleptiques surtout, la Lévomépromazine sont le plus souvent indispensables ; tant pour lutter contre les effets secondaires du Nialamide (légère insomnie, excitabilité neuro-musculaire et irritabilité discrète, aggravation de l'anxiété chez quelques sujets) que, contre la symptomatologie névrotique elle-même ainsi que le risque suicidaire.

L'asthénie, et la douleur morale, sont les premières influencées par la thérapeutique ; puis la reprise de l'activité psychomotrice, la régularisation des troubles du sommeil suivent très rapidement.

On ne peut parler de normalisation de la thymie et de reprise de l'élan vital qu'après dix à quinze jours de traitement. La qualité principale nous a semblé la bonne tenue de la guérison dans le temps.

PREVENTION ET CORRECTION DES INCIDENTS ET ACCIDENTS DUS AUX I.M.A.O.

A) DIETETIQUE -

Nous avons recommandé d'éviter les aliments riches en Tryptamine et Tyramine, en particulier : les fromages de type : émenthal, stilton, cheddar, camembert, les fèves et les abats, enfin le café et l'alcool (risque d'ivresse ou d'hypertension signalé par certains auteurs). Beaucoup de nos patients ne se sont pas soumis à ces précautions diététiques, mais nous n'avons pas noté d'incidents.

B) ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES -

1) Antidépresseurs dérivés de l'Iminodibenzyle -

Nous avons prescrit toutes les associations avec des antidépresseurs tels que : Trofanil, Laroxyl, Elavil, Insidon, Anafranil, Pertofran.

Il est utile de rappeler que tout remplacement d'un I.M.A.O. par l'un de ces antidépresseurs, doit respecter le délai de dix jours à quinze jours, après cessation du traitement par I.M.A.O.

L'inverse n'exige que quelques jours d'arrêt.

Enfin, 5 à 6 jours paraissent un délai acceptable pour remplacer un type d'I.M.A.O. par un autre.

2) Associations avec les drogues hypertensives

Sont dangereux, tous les vaso-presseurs sympathomimétiques, les adrénalinotoniques, les amphétaminiques comme : Méthyl dopa, Adrénaline, Lévo-phed, Pressyl, Néosynéphrine, Effortil, Ephédrine.

Certains auteurs ont même déconseillé : Coramine, Solu-camphre, Heptamyl, devant les inconnues posées par la pharmacodynamie des I.M.A.O. Sont également dangereuses les amphétamines : Tonédron, Maxiton.

3) Drogues hypotensives

Pas d'association avec la Réserpine bien sûr ; pour ce qui est des barbituriques et des neuroleptiques, la potentialisation est réelle, mais en fait, réalisable sous surveillance médicale et en ajustant la posologie.

En cas d'oedème des membres inférieurs, rares, mais possibles, on peut donner des diurétiques mercuriels (il faut éviter les diurétiques thiazidiques potentialisés par les I.M.A.O.). En pratique, des diminutions des doses de Nialamide, ceux-ci régressent totalement et n'imposent pas de thérapeutique particulière.

4) Autres associations

Les I.M.A.O. renforceraient l'action de la D. tubocurarine à doses très élevées (Cheymol et coll.).

Les associations avec les opiacées sont dangereuses : risque de comas mortels avec Dolosal, Palfium, Cocaïne.

Quelques auteurs ont contradictoirement conseillé et déconseillé : Antabuse et Rimifon, surtout Désernil et Cortisone.

Le problème de l'anesthésiologie en cas d'intervention urgente sur un malade traité par I.M.A.O. reste posé.

Tailleur J. utilise l'hémisuccinate d'hydrocortisone s'il y a intoxication par le (Dolosal chez un sujet traité à l'Iproniazide) et la "Néosynéphrine" à doses filées s'il y a hypotension.

Il utilise dans la pratique le Viadril G en perfusion à deux pour mille. Il lui a paru être l'anesthésique intra-veineux le moins toxique et dénué d'action cardio-vasculaire. D'autres anesthésistes ont préconisé l'utilisation du Fluothane en cas d'intervention opératoire sur un malade traité par les I.M.A.O.

C) LUTTE CONTRE L'ACCIDENT HYPERTENSIF

Pour la plupart des auteurs : le seul antidote semble être la Régistine ou Phentolamine, agissant uniquement par son action sur la musculature lisse des artérioles, soit cinq milligrammes de Régistine par voie intra-veineuse. Rappelons son activité sur l'hypertension dû au phéochromocytome.

D'autres auteurs ont préconisé l'emploi de la Dibénamine.

D) LUTTE CONTRE L'HYPOTENTION

Nous pensons que la banale prescription de Chlorhydrate d'Heptaminol semble possible. Dans 28 observations, nous avons constaté son efficacité et son innocuité dans la mesure où une expérimentation limitée permet de l'affirmer.

En effet, d'après les travaux de Loubatières, "l'Heptamyl" agit directement sur le myocarde et donne une augmentation du débit cardiaque.

Enfin, il y a une action tonique directe sur les vaisseaux. Il y aurait en outre, une action et un effet excitant sur le système nerveux central.

D'autres travaux plus récents préconisent l'utilisation de la Dihydroergotamine, sympatholytique plus connu pour ses effets cérébraux.

Son action vaso-constrictrice sur la tunique musculaire lisse des vaisseaux est généralement masquée par les actions vasodilatatrices centrales et sympatholytiques périphériques : l'augmentation du torus veineux serait due à son action vagale sur le cœur, elle agirait aussi par l'augmentation du volume minute sanguin et de la résistance périphérique.

Enfin, en cas de collapsus vasculaire grave, certains auteurs ont préconisé l'injection intra-veineuse lente l'Hypertensine II synthétique (cf. travaux sur le système rénine hypertensine).

Elle agit, elle aussi, directement au niveau des muscles lisses des vaisseaux sans utiliser les récepteurs adrénergiques et sans usage du système sympathique.

CONCLUSIONS

Le Nialamide que nous avons utilisé par voie parentérale à doses importantes nous a semblé, quant à nous, un produit maniable, de tolérance locale et générale certaine.

Son efficacité est superposable, à celle des anti-dépresseurs dérivés de l'Iminidibenzyle (Imipramine en particulier).

L'installation de l'amélioration clinique se révèle moins rapide qu'avec l'Imipramine, mais la guérison est le plus souvent durable et de bonne qualité.

Le traitement nous semble devoir être prescrit de préférence en milieu hospitalier, compte tenu des nombreuses inconnues concernant la pharmacodynamie des I.M.A.O.

En effet, une bonne connaissance des incidents possibles ainsi que des incompatibilités médicamenteuses se révèle nécessaire pour éviter un certain nombre d'accidents, en particulier à type d'hypertensions paroxystiques.

La prise de la tension artérielle matin et soir, la recherche d'une éventuelle céphalée, les recommandations diététiques nous semblent des précautions indispensables.

Les accidents d'hypotension orthostatique et leur prévention semblent pouvoir bénéficier de la prescription de Chlorhydrate d'Heptaminol, en rappelant toutefois que certains auteurs déconseillent même les analeptiques cardiaques.

Actuellement il semblerait que la prescription de Dihydro-ergotamine ou d'heptamyl permette de prévenir et de lutter efficacement contre ces phénomènes d'hypotension artérielle (soixante à cent gouttes en trois prises quotidiennes).

Le traitement ambulatoire par le Nialamide comprimés se révèle possible et les effets secondaires sont moins fréquents et moins gênants qu'avec les dérivés de l'Iminodibenzyle. Enfin, nous pensons que les incidents sérieux et les accidents ne sont pas supérieurs à ceux que l'on peut observer avec d'autres médicaments.

Cependant, le problème des associations médicamenteuses reste à l'ordre du jour, il se trouve interprété de façon plus ou moins restrictive par les différents auteurs, et il ne semble pas pouvoir être résolu avec certitude dans l'état actuel des connaissances sur le mode d'action des I.M.A.O.

B I B L I O G R A P H I E

-:--:-:-

- ABRAHAM, FORTINEAU (E), DAMMION (M)
 - Intérêt de l'emploi du chlorhydrate d'heptaminol
Soc. de Psy. de l'Est (communication 18 mai 1963)
- Accident thérapeutique par association d'inhibiteur de la
mono-amine-oxydase et amphétamine
 - Bull. Méd. leg. mai-juil. 1965, 8, n° 3/4 p. 297-298
- Accidents dus à des interférences médicamenteuses avec des
inhibiteurs de la mono-amine-oxydase
 - Rev. Neuro-Psy. inf., mars 1964, 12, n° 3 p. 246
- ALLAIN (P), EBEN, MOUSSI (E), BRASSIER (J), VAN DEN DRIESSCHE (J)
 - Etude pharmacologique de la dihydroergotamine dans
l'hypotension expérimentale
Thérapie 1966, 21, n° 4, p. 845-856
- ALLAIN (P), EBEN-MOUSSI (E), BRASSIER (J), VAN-DENDRIESSCHE
 - Influence de la Nialamide sur la réactivité vasculaire
du chien à certains médicaments
Thérapie 1966, XXI, p. 845-856
- ANDREEV (AL)
 - Les bases cliniques de la Thérapie biogène des maladies
mentales.
Travaux de l'Université Kachtchenko (Moscou) - Imprimerie
Taffard - Bordeaux.
- AUDISIO (M), MOUZET (M).
 - Essai systématique d'un nouveau vaso-dilatateur cérébral,
le 1035 MD, en neuropsychiatrie.
Revue de Neuro-Psychiatrie de l'Ouest n° 19
- BARROIS (Michele) -
 - le Niamide en psychiatrie (étude clinique et biologique)
Thèse Nancy 1961
- BELFIS, JACQUEMET.-
 - emploi du niamide en perfusion lente intraveineuse
Ouest-Med., 1965, n° 18, 726-729.

- BERCOVICI (J.P.).-
 - Angor et Imao
Rev. du Prat. 1965, T XV, n° 9, p. 1139
- BERTAGNA (L).-
 - La chimiothérapie des états dépressifs
Rev. du Prat., 1959,9,21, p. 2313-2322
- BETHUNE (H C).-
 - Vascular crises associated with mono-amines-oxydase inhibitors
Américan Journal of Psy., 1964, vol. 121 n° 3 p. 245
- BOBE (J), DEVY (M), TERE (M)
 - IMAO et Dihydroergotamine
Ouest Med. 1967, 10 janv., n° 1, p. 39-41
- BOISBAULT (M).-
 - Les hypotensions artérielles dues aux neuroleptiques
Thèse Paris 1965
- BLACKWEL (R).-
 - Inter-action between cheese and mono-amine-oxydase inhibitors in rats and cats
British Med. J. 1964, 1, 578 et Lancet 1964,1,530
- BOISSIER (G), DUMONT (C), FOREST (J).-
 - Rapport entre structure chimique et activité pharmacologique de quelques nouveaux inhibiteurs de la mono-amine-oxydase.
Thérapie, 1967, XXII, p. 367-373
- BOUDIN (G), LAURAS (A).-
 - Quelques observations illustrant les dangers des antidépresseurs IMAO
Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1965, n° 5, p. 927-945.
- BOUDIN (G), LAURAS (A), POIRIER (J).-
 - Risque de mort au cours des chimiothérapies antidépressives
Presse Méd. 1966, n° 2.
- BRISSET (Ch).-
 - Réflexions sur les difficultés du maniement des médicaments psychotropes
CFR Bruxelles. Med., 1966, n° 40,41
- BRISSET (Ch) RIDARD (Max).-
 - Les antidépresseurs
E.M.C. Psychiatrie 1962, 10, n° 37. 860 B 70

- CARRER (Ph.).-
La dihydroergotamine dans le traitement de l'hypotension artérielle.
Revue de Neuro-Psychiatrie de l'Ouest, 1964, n° 8,
p. 67-79
- CHAMPION (F.).-
Utilisation d'un médicament "défatigant" : le chlorhydrate d'Heptaminol ; son emploi comme correcteur des neuroleptiques.
Thèse PARIS 1961
- CHASSAGNE (P) DEVAUX (J.P.).-
Tolérance et risques de certains médicaments psychoneurotropes en thérapeutique pédiatrique
Thérapie 1966, XXI, 45-57
- CIER (J.F.), TRAEGER (J), FRIES (D), DELGUZE (R)
Etude expérimentale des effets secondaires de l'hypertensine
Lyon Méd., 1960, n° 11
- CHRISTOFOROV (B)
Intoxications aiguës par les inhibiteurs de la monoamine-oxydase
Concours Méd., 1967, n° 33, P. 34-45
- COMBET - FARNOUX (Cl.)
Mono-amines primaires et système nerveux central
Prod. et Prob. Pharm., 1964, oct., vol. 19, n° 10
- COOPER (AJ), KEDDIE. -
Hypotensive collapse and hypoglycemia after mebenazine a mono-amine-oxydase inhibitor
Lancet 1964, 1, 1133-1135
- COOPER (AJ), MAGNUS (RV), ROSE (MJ).-
A hypertensive syndrome with tranylcipromine medication
Lancet, 1964, 1, 527-529
- Crises d'hypertension au cours du traitement par les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase.
Lancet, 1 mai 1965, n° 7392, p. 945-946
- CUKIER (J).-
Le risque cutané des vasopresseurs. Etude expérimentale comparative de la Noradrénaline et de l'hypertensine
J. Chir. 82, 1961, 1/2 41-46.

- DAUCHY (F).-
Les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase
Le Concours médical 1962, avril, n° 15
- DALE A, CONSOLE. -
Correspondance on controlling M.A.O. inhibitor hypotension
American journal of psychiatry, 1964, vol 120, n° 7
- DELAY (J), DENIKER (P).-
Méthodes chimiothérapiques en psychiatrie
Ed. Masson
- DELAY (J) DENIKER (P), PERRIER (M) VERDEAUX (G).-
Recherches concernant de nouvelles techniques d'utili-
sation des chimiothérapies antidépressives
Encéphale, 1964, V 53, p. 485
- DENYS (Annette), LEVY (Jeanine), MICHEL-BER (Ester), ARAZO (D)
La potentialisation des effets excitomoteurs de la
Tryptamine chez le rat et la souris, permet-elle de
mesurer l'activité des inhibiteurs de la mono-amine-
oxydase.
Physiol - Paris, 1965, 57, p. 457-474
- DIGO (R), SCHAUB (C), LEJARIEZ (A).-
Aperçus cliniques, pathogéniques, et thérapeutiques de
l'action de la néosynéphrine dans la lutte contre
l'agression vasculaire des neuroleptiques.
La Clinique, 1965, janvier, n° 603
- - DUBOIS (J. Cl.), DACHARRY (J.Cl.), DEMOURES (J.M.).-
Le Nialamide comme antidépresseur majeur et anxiolytique
J. Med. de Bordeaux 1967, octobre, n° 10, p. 1536
- DUBOIS, DACHARRY, DEMOURES, OUSSOF.-
Essai de traitement par le nialamide parentéral
Ann. Med. Psych., 1964, T 2, N° 5, p. 758-764
- DUCHE (G.).-
Intérêt thérapeutique de l'association. Chlorhydrate
d'Heptaminol
L'Hôpital 1964, juillet, n° 750, p. 601-604
- DUGRES (M).-
Intoxication par association d'I.M.A.O. et d'amphétamine
Bull. Méd. Lég. et Toxicologie Méd. 1965 mai-juillet
n° 3 - 4

- ELIS (J), LAURENCE (D.R.), MATTIE (H), PRICHARD (BNC).-
Modifications by mono-amine-oxydase inhibitors of the effect of some sympathomimetics on blood pressure
Brit. Med. 1967, june, 2, p. 75-78
- EY (H), BERNARD (P), BRISSET (Ch.).-
Manuel de psychiatrie
Editeur Masson
- EY (H) et BOHARD (François).-
Etude des indications du 1035 MD dans les troubles neuro-psychiques d'origine vasculaire et d'involution.
Evol. Psy., 1967, n° 3
- FAVENNEZ (MJ).-
A propos de la correction de l'hypotension et de l'a-pragmatisme dans le syndrome neuroleptique
Ouest médical. 1963, 25 mars, n° 6, 315-317
- FISCHER (E), HELLER (B).-
L'influence d'un inhibiteur de l' amino-oxydase sur l'élimination de la Bufoténine et sur les symptômes de la schizophrénie chronique non productive.
Ann. Med. Psych., 1965, T 1, n° 4.
- FOUKS (L), LAINE (F), PAGOT, Mlle CHEMINEE
Notes sur un nouveau tonique dépressolytique, correcteur des neuroleptiques : l'Heptaminol
Ann. Med. Psych. 1956, T2, n° 3, p. 459-463.
- FOURNY (L), SEGAL et Mme SEGAL.-
Quelques résultats des traitements d'états dépressifs par une hydrazine inhibitrice de la M.A.O. (Niamide)
Ann. Méd. Psy. 1961, 119, n° 2, p. 378
- FREJAVILLE (J.P.) et COLL.-
Etude statique d'une seconde centaine d'intoxications aiguës par des dérivés de l'iminodibeuzylo (Tofranil, pertofran, G. 34, surmontil) et ceux du dihydro-benzo-cycloheptadienne (Laroxyl, elavil)
Soc. Med. des Hôp. Paris 1966, 117, n° 12, p.1151-1175
- GARRET (J), OSWALD (W), GONCALVES, MOREIRA (M).-
Mechanism of cardio vasculars actions of heptanolamines
Brit. J. Pharmacol. 1962, 18, p. 49-60
- GAULTIER (M), FOURNIER (E), GERVAIS (P) et GOGUEL (A).-
Quelques problèmes thérapeutiques posés par les associations médicamenteuses au cours du traitement pour les intoxications aiguës.
Thérapie 63, 18, p. 1051 - 1064

- GAVEND (Michel et Marie Rose), MERCIER (J).-
Action du nialamide sur la circulation coronaire l'influence exercée par un antagoniste de la sérotonine sur l'action du nialamide et de l'iproniazide.
Lab. Pharmacologie de Marseille.
- GAYRAL (L.).-
Notes sur l'emploi des médicaments inhibiteurs de la mono-amine-oxydase
Thérapie, 1966, XXI, p. 1175-1181
- GOLDBERG (L.).-
Mono-amine oxydase inhibitors
Adverse reactions and possible mechanisms
JAMA 1964, 2 nov., p. 456-462
- GOLDSTEINAS (L), BARTHE (H).-
Essais cliniques du chlorhydrate d'heptaminol en psychiatrie
- GOULON (M) et COLL. -
Hémiplégie gauche récidivante secondaire à une hypotension orthostatique médicamenteuse par I.M.A.O. chez un malade atteint de sténose de la carotide interne à son origine
Presse Med. 1967, t. 72 n° 47
- GUILLE (MC), BONABESSE (M.).-
Essai d'utilisation de la dihydroergotamine comme correcteur des troubles tensionnels dans les cures d'aversion par l'apomorphine
Rev. Neuro. Psy. Ouest 1966, Nov. n° 14.
- GUYOTAT (J) et COLL.-
A propos des inhibiteurs de la mono-amine-oxydase : quelques remarques cliniques sur la phénelzine
Journal de Med. de Lyon 1966, n° 1001, p. 1009
- GUYOTAT (J).-
Ipronaziade et inhibiteurs de la MAO, actualité des thérapeutiques psychiatriques 1963
Ed. Masson
- HAZARD (R.).-
Rapport sur la nécessité d'exercer une surveillance étroite sur l'emploi en thérapeutique des IMAO
Bull. Ac. Nat. Med. 1965, n° 18, 19
- HENNETIER (G).-
Les accidents cardio-vasculaires des IMAO
Feuilles du praticien 1965, p. 247-283-288

- HENRI (J), De BAUDOUIN (G) et COLL. -
Le niamide parentéral en psychiatrie hospitalière
Ouest Med. 1965, 10 fév., n° 3
- JOSEPH (E), BERKMAN (N).-
Complications oculaires dues aux I.M.A.O.
Presse Med. 1965, T 73, n° 28
- KAMMERER (TH), TYANO (S).-
Correction par la dihydroergotamine des troubles de
la tension artérielle induits par la chimiothérapie
psychiatrique
Ann. Med. Psy. 1961, T 1, p. 269-276
- KARPMAN - BOUTET (S), NEDEY (R), VOURE'H (G).-
Essais d'utilisation de l'hypertensine 11 synthétique
dans le traitement du collapsus cardio-vasculaire
Anesthésie, Analgesie, réanimation 1961, T, n° 1,
p. 24-49
- KOUPERNIK CYRILLE.-
Les dangers d'incompatibilité des inhibiteurs de la
mono-amine-oxydase
Concours med. 1966, 29 oct. p. 44
- LACASSIN (P) ULLIAC (G) DESSENS (R). -
Correction par un dérivé de l'ergot de seigle des
troubles de la tension artérielle induits par les
neuroleptiques
Gazette des Hop. 1965, n° 22, 23, 24 p. 1059-1061
- LANDRY (M.).-
L'heptaminol dans les carences sexuelles
l'UMFIA, 1964, n° 2, p. 61-67
- LANGERON (L).-
Sur l'emploi de l'heptamyl en thérapeutique cardiaque
Sem. des Hop. 1956, Dec., n° 10
- LAUNAY (Cl.), DESIGNOLLE.-
Etude de l'action du nialamide sur l'apathie des en-
fants débiles et mongoliens.
Sem. des Hôp. Paris 1962, n° 23
- LAURAS (G.).-
Inconvénients et complications des IMAO
Concours Med. 1964 n° 40
- LEONARD (JM).-
Intoxication massive au marplan
Acta Anaesth, belg. 1966, 17 p. 93-95

- LESTER (C), MARK, GERTIE (F), MARX, ROBERT (E), AAKINS, EDITH (5A) KEPEs, PAUL (A), RADNAY, SCHAPIRA, STEPHEN (N), STEEN, MARGARET WALDBAUER
Clinical anesthesia conference, Hypotension following use of mono-amine-oxydase inhibitor.
New-York State J of Med. 1967, février, 15
- LEVY (Jeanne), MICHELBER (Ester), ARAZO (Daniel)
Activité de la mono-amine-oxydase cérébrale de la souris en fonction des modalités d'administration d'un IMAO
Thérapie, 1966, XXI, p. 633-644
- LEVY (Jeanne) MICHELBER (Ester), DENYS (Annette) ARAZO (Daniel)
Relations chez la souris entre les effets antidépresseurs et l'octamoxine révélés par trois tests pharmacologiques et l'inhibition de la mono-amine-oxydase cérébrale
Thérapie, 1966, XXI, p. 929-945
- LEVY (Jeanne) MICHEL BER (Ester)
Commentaires sur l'interprétation pharmacologique des effets cliniques et secondaires des inhibiteurs des mono-amines-oxydases.
Acta - Pharm. 1965 - XVIII
- LOUBATIERES (A)
Propriétés cardiotoniques d'un amino-alcool aliphatique : l' amino 6 - méthyl 2 heptanol 2 (2831 RP.)
Arch. int. de Pharmacodynamie 85, 1951, fév. N 3/4 p. 333-356.
- LOUBATIERES (A), BOUYARD (P), SASSINE (A), et COLL.-
Action du chlorhydrate d'Heptaminol sur les effets cardiovasculaires et curarisants de la D tubo-curarine
Soc. Biologie, 1961, 11 Dec., TCLV, n° 12, p. 2404
- LOUBATIERES (A), BOUYARD (P).-
Action du chlorhydrate d' amino 6 - méthyl 2 - heptanol 2 (corps 2831 RP) sur la diurèse
J. de Physiologie 1950, T 42, p. 646-648
- LOUBATIERES (A).-
Aspects actuels de la pharmacodynamie de l' amino 6 - méthyl 2 - heptanol 2 (corps 2831 RP)
Montpellier Med. 1953, 44, 5, p. 362-375
- MARAMBAT (G), VIGNE (J)
Utilisation de la Nialamide dans les arthroses douloureuses
Inf. thérapeutique 1966, IV, 3, p. 34-37

- MATTEL (G), THORSTRAND (C)
A case of fatal nialamide poisoning
Acta Med. Scandinavica 1967, vol 181, fasc. 1
- Médecine Praticienne
L'utilisation clinique des IMAO
Supplément juin 1966n° 1
- MERCIER (J) et VERAN (Josiane)
Nouvelles observations sur les interactions IMAO -
sérotonine sur l'agitation provoquée par la morphine
chez la souris albinos.
- MICHAUX (L).-
Coll. Méd. Chir. Psychiatrie
Ed. Méd. Flammarion
- MIRAILLET (M) VAUTERIN.-
La Nialamide dans les états dépressifs
Lyon Méd. 1962, NIO
- NAYRAC (Paul).-
Où en est le traitement d'un état dépressif
Lille Médical, 1967, 12, p. 1038-1040
- OULES (J), CABAZON.-
L'utilisation en thérapeutique psychiatrique du niamide
en perfusion
Ann. Méd. Psychologiques, 1962, 11, 5, n° 755-761
- PALMER .-
Vascular crises with mono-amines-oxydases inhibitors
Brit. Med. J. 1960, 2, p. 944
- PERNOT (JM).-
Utilisation clinique du chlorhydrate d'Heptaminol au
cours de l'insuffisance cardiaque grave.
Presse med. 72, 1964, n° 9, p. 515-516.
- PERRAULT (M).-
Inhibiteurs des mono-amines-oxydases et apports ali-
mentaires
Rev. Prat. 1964, XIV, n° 3, 329-346.
- PICHOT (P), GAULTIER (JC), LAPRESLE (J), LEREBoullet (J), PE-
QUIGNOT (H).
Accidents et abus des drogues psychotropes.
Presse Med. 1968, 13 janv. 76/2, p. 71-74

- PICQ (J), CONSIGNY (P).-
Adjonction d'un inhibiteur de la MAO aux traitements classiques dans les maladies du tube digestif et de la nutrition
Toulouse Med. 1964, nov., n° 9
- PIET, Fiz.-
Le niamide dans la préparation à l'acte opératoire
Gyn. prat. 1965 n° 5
- PLUVINAGE.-
Utilisation des IMAO
Thérapie - Sept. oct. 1965
- PLETSCHER (A).-
Alterations of mono-amine metabolism cause by drugs acting on the central nervous system
Comm. 11e Congres international Zurich Sept 1957
- RENAULT (M), SOLIGNAC.-
IMAO et effets secondaires
Vie Med. 1962, An 43
- SCHERRER (P), DERMENGHEM (JF), ESCOLIER (JC)
Correction par un dérivé de l'ergot de seigle des hypotensions induites par les neuroleptiques en milieu psychiatrique
- SCHOTT.-
Les psycholeptiques
Lyon Med. 1965, n° 2
- SOUDILE Jacques .-
Névrites optiques toxiques par IMAO
G M de France 1965, 2 avril
Bull. Soc. d'Ophtal. de France 1964, dec. T 64, n° 12
- TAILLEUR (J).-
Les problèmes posés à l'anesthésiologie par l'emploi des médicaments IMAO cahiers "d'anesthésiologie"
1966, T 14, n° 4
- TRAEGER (J) CIER (JF) et DELEUZE (R)
Quelques données pharmaco-dynamiques sur l'hypertensine et ses essais d'utilisation clinique
Rev. France études clin.
- TUCHMANN - DU PLESSIS et MERCIER-PAROT
Répercussion d'un IMAO sur l'appareil hypophyso-génital

et la corticosurrénale de la rate
C.R. acad. Sciences 1961, 252, p. 3882-83

- VIDAL (G et S).-
Essai du Nialamide parentéral en pratique psychiatrique
Vie Méd. 1964, T 2, p. 345-363
- VAN-DEN DRIESSE (J), ALLAIN (P), EBEN-MOUSSI (E).-
Aspect pharmacologique du traitement des hypotensions
provoquées par les neuroleptiques phénothiaziniques et
les inhibiteurs de la mono-amine-oxydase.
Semaine des Hôp. Thérap. 42, 1966, n° 1, p. 19
- VILLIERS (JC).-
Intra-cranial, haemorrhage in patients treated by IMAO
Brit. J. Psych. 1966, p. 112, 109, 118.

-:-:-:-

